

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 8 月 25 日 (25.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/077900 A1(51) 国際特許分類:  
C07D 207/16,  
403/12, 401/12, 417/12, 401/14, 405/12, 417/14, 409/12,  
413/12, A61K 31/4192, 31/427, 31/4439, 31/55, 31/428,  
31/433, 31/4245, 31/4025, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P  
3/10, 7/00, 7/10, 9/12, 13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/28,  
29/00, 31/04, 31/18, 35/04, 37/08, 43/00(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林  
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台  
2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002389

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福田 保路  
(FUKUDA, Yasumichi) [JP/JP]; 〒3290207 栃木県小  
山市美しが丘 3-3 3-2 Tochigi (JP). 朝比奈 由和  
(ASAHINA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒3290101 栃木県小  
都賀郡野木町友沼 5 9 0 5-3 0 1 Tochigi (JP). 片山  
悟 (KATAYAMA, Satoru) [JP/JP]; 〒3300075 埼玉県さ  
いたま市浦和区針ヶ谷 4-2-6 0-5 0 6 Saitama  
(JP). 渋谷 卓 (SHIBUE, Taku) [JP/JP]; 〒3460016 埼  
玉県久喜市東 2-3 8-5-2 0 4 Saitama (JP). 村上  
浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒3290207 栃木

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 17 日 (17.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

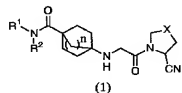
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-041407 2004 年 2 月 18 日 (18.02.2004) JP

[続葉有]

(54) Title: BICYCLIC AMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ビシクロアミド誘導体

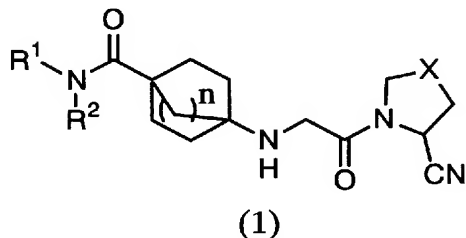
(57) Abstract: Novel bicyclic amide derivatives having excellent DPP-IV inhibiting activity or pharmaco-  
logically acceptable salts thereof. Namely, novel bicyclic amide derivatives represented by the general for-  
mula (1) or pharmacologically acceptable salts thereof (for example, (2S,4S)-1-[[[4-carbamoylbicyclo[2.2.2]  
oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile).

(57) 要約:

優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容される  
その塩(一般式(1))を提供する。

一般式(1)

【化1】

で表される新規なビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩(具体例: (2S, 4  
S)-1-[[[4-カルバモイルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピ  
ロリジン-2-カルボニトリル)。

WO 2005/077900 A1



県小山市美しが丘 3-9-7 Tochigi (JP). 井出 智広 (IDE, Tomohiro) [JP/JP]; 〒3060023 茨城県古河市本町 1-2-1-4 O 7 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 岸田 正行, 外 (KISHIDA, Masayuki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 6 番 2 号 丸の内八重洲ビル 4 2 4 号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### ビスクロアミド誘導体

### 技術分野

- [0001] 本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害活性を有し、II型糖尿病などのDPP-IVが関与する疾患の予防および/または治療に有用なビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩に関する。

### 背景技術

- [0002] ジペプチジルペプチダーゼIV (EC 3.4.14.5、以下、DPP-IVまたはCD26) は、N末端から2番目にプロリンまたはアラニンを含むポリペプチド鎖から、Xaa-ProまたはXaa-Ala (Xaaは任意のアミノ酸を示す) で表されるジペプチドをC末端側で特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。
- [0003] DPP-IVの生体内における機能の1つとして、グルカゴン様ペプチド-1 (以下、GLP-1) のN末端にあるHis-Alaのジペプチドを加水分解することによってGLP-1を不活性化することが知られている (非特許文献1)。それに加えて、DPP-IVによって不活性化された不活性型GLP-1がGLP-1受容体に対して拮抗作用を示すことにより、GLP-1の生理的作用がさらに減弱すると考えられている (非特許文献2)。GLP-1は主として小腸腸管上皮に存在する内分泌細胞であるL細胞から分泌されるペプチドホルモンであり、グルコース濃度依存的に膵臓ランゲルハンス島に存在する $\beta$ 細胞に作用してインスリンの放出を促進することにより、血糖を低下させることが知られている (非特許文献3、4)。またGLP-1は、インスリンの生合成を亢進し、 $\beta$ 細胞の増殖も促すことから、 $\beta$ 細胞の維持にとっても欠くことのできない因子である (非特許文献5、6)。さらにGLP-1には末梢組織において糖の利用を亢進する作用や、GLP-1の脳室内投与による摂食抑制作用、消化管運動抑制作用が報告されている (非特許文献7-10)。
- [0004] DPP-IVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用により内在性のGLP-1の分解を抑制することでGLP-1の作用を高め、その結果インスリン分泌を亢進して糖代謝を改善することができると考えられている。そのためDPP-IV阻害剤は、糖尿病、特に

II型糖尿病に対する予防および/または治療剤となり得ることが期待されている(非特許文献11、12)。また糖代謝の低下によって惹起、あるいは増悪されるその他の疾患(例えば糖尿病合併症、高インスリン血症、過血糖、脂質代謝異常、肥満など)における予防および/または治療に対する効果も期待されている。

[0005] GLP-1の不活性化以外にもDPP-IVの生体内における役割や疾病との関係については以下のような報告がある。

[0006] (a)DPP-IVの阻害剤またはその抗体が、HIVウイルスの細胞内への侵入を阻害する。HIV-1感染患者由来のT細胞では、CD26の発現が減少している(非特許文献13)。また、HIV-1Tatタンパクは、DPP-IVに結合する(非特許文献14)。

[0007] (b)DPP-IVは免疫応答に関与する。

DPP-IVの阻害剤またはその抗体は、抗原刺激によるT細胞の増殖を抑制する(非特許文献15)。また、抗原刺激によりT細胞でのDPP-IVの発現が増加する(非特許文献16)。DPP-IVは、サイトカイン産生などのT細胞の機能に関与している(非特許文献17)。またDPP-IVは、T細胞表面でアデノシンデアミナーゼ(ADA)と結合する(非特許文献18)。

[0008] (c)慢性関節リウマチ、乾癬および扁平苔癬患者の皮膚の線維芽細胞において、DPP-IVの発現が増加する(非特許文献19)。

[0009] (d)良性前立腺肥大の患者および前立腺組織のホモジネートにおいて、DPP-IV活性が亢進している(非特許文献20)。肺内皮に存在するDPP-IVは、ラットの肺転移性乳癌および前立腺癌に対して接着分子として作用する(非特許文献21)。

[0010] (e)DPP-IV活性を欠損している変異型F344ラットは、野生型F344ラットと比較して血圧が低いこと、および腎臓でナトリウムの再吸収に重要な役目を担っているタンパクとDPP-IVが相互作用する(特許文献1、2)。

[0011] (f)DPP-IV活性を阻害することによって、骨髄抑制性疾患の予防および/または治療が期待でき、DPP-IV活性剤が白血球数増加剤および/または感染症治療剤として期待できる(特許文献3)。

[0012] これらの知見からDPP-IV阻害剤は、糖尿病(特にII型糖尿病)および/または糖尿病合併症以外のDPP-IVが関与する疾患の予防および/または治療剤となり得ること



が期待される。例えば、HIV-1感染に基づくAIDS、臓器・組織移植における拒絶反応、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、炎症、アレルギー、骨粗鬆症、乾癬および扁平苔癬、良性前立腺肥大、乳癌および前立腺癌の肺転移抑制、高血圧、利尿、骨髄抑制の低減、白血球数増加、および感染症などに用いられる薬剤として有用であると考えられる。

[0013] 現在までにDPP-IV阻害剤として、(特許文献4-11)にピロリジン誘導体が、(特許文献12、13)にヘテロ環誘導体が、(特許文献14、15)に $\beta$ アミノ酸誘導体が開示されている。

[0014] また、(特許文献16)にDPP-IV阻害活性を有するビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体が1化合物のみ開示されているが、本発明は、当該米国特許とは構造、DPP-IV阻害活性の面からも全く異なるものである。また(特許文献17)には、本発明に構造上近似したビスクロ誘導体を示唆する記述が見られるが、その記述内容は具体的に本発明化合物を何ら説明しておらず、また、本発明化合物のいずれをも実施例によって説明しているものではない。

[0015] これまでに開示されているDPP-IV阻害剤はいずれも、DPP-IV阻害活性、DPP-IV選択性、安定性、毒性、および体内動態において満足できるものではなく、優れたDPP-IV阻害剤が常に求められている。

非特許文献1: American Journal of Physiology、271巻、E458-E464頁(1996年)

非特許文献2: European Journal of Pharmacology、318巻、429-435頁(1996年)

非特許文献3: European Journal Clinical Investigation、22巻、154頁(1992年)

非特許文献4: Lancet、2巻、1300頁(1987年)

非特許文献5: Endocrinology、42巻、856頁(1992年)

非特許文献6: Diabetologia、42巻、856頁(1999年)

非特許文献7: Endocrinology、135巻、2070頁(1994年)

非特許文献8: Diabetologia、37巻、1163頁(1994年)

非特許文献9: Digestion、54巻、392頁(1993年)

非特許文献10: Dig. Dis. Sci.、43巻、1113頁(1998年)

非特許文献11: Diabetes、47巻、1663-1670頁(1998年)

非特許文献12:Diabetologia、42巻、1324–1331頁(1999年)

非特許文献13:Journal of Immunology、149巻、3073頁(1992年)

非特許文献14:Journal of Immunology、150巻、2544頁(1993年)

非特許文献15:Biological Chemistry、305頁(1991年)

非特許文献16:Scandinavian Journal of Immunology、33巻、737頁(1991年)

非特許文献17:Scandinavian Journal of Immunology、29巻、127頁(1989年)

非特許文献18:Science、261巻、466頁(1993年)

非特許文献19:Journal of Cellular Physiology、151巻、378頁(1992年)

非特許文献20:European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry、30巻、333頁(1992年)

非特許文献21:Journal of Cellular Physiology、121巻、1423頁(1993年)

特許文献1:WO 03/015775 パンフレット

特許文献2:WO 03/017936 パンフレット

特許文献3:WO 03/080633 パンフレット

特許文献4:WO 95/15309 パンフレット

特許文献5:WO 98/19998 パンフレット

特許文献6:WO 00/34241 パンフレット

特許文献7:WO 02/14271 パンフレット

特許文献8:WO 02/30890 パンフレット

特許文献9:WO 02/38541 パンフレット

特許文献10:WO 03/002553 パンフレット

特許文献11:US 02/0193390 公報

特許文献12:WO 02/062764 パンフレット

特許文献13:WO 03/004496 パンフレット

特許文献14:WO 03/000180 パンフレット

特許文献15:WO 03/004498 パンフレット

特許文献16:US 02/0193390 公報

特許文献17:WO 02/38541 パンフレット

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0016] 本発明が解決しようとする問題点は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物、または薬理学的に許容されるその塩を提供することにある。また、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物、または薬理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供することにある。

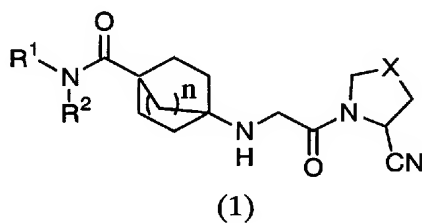
### 課題を解決するための手段

- [0017] 本発明は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を提供する。また、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供する。

- [0018] すなわち本発明は、

#### 1) 一般式(1)

- [0019] [化1]



- [0020] [式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_3-C_6$ のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、または $NR^3R^4$ (式中 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_3-C_6$ のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族

炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいは $R^3$ と $R^4$ は互いに結合して環を形成していてもよい)、あるいは $R^1$ と $R^2$ は互いに結合して環を形成していてもよい、を示し、

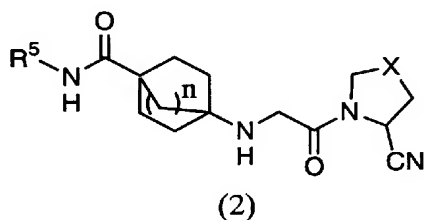
Xは、 $CH_2$ 、 $CHF$ 、 $CF_2$ 、 $CHOH$ 、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示す。]

で表されるビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩、

2) 一般式(2)

[0021] [化2]



[0022] [式中、 $R^5$ は、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_3-C_6$ のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、または $NR^3R^4$ (式中 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_3-C_6$ のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいは $R^3$ と $R^4$ は互いに結合して環を形成していてもよい)、を示し、

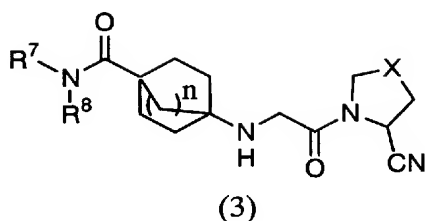
Xは、 $CH_2$ 、 $CHF$ 、 $CF_2$ 、 $CHOH$ 、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示す。]

で表される1)に記載のビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩、

3) 一般式(3)

[0023] [化3]



[0024] [式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、置換されていてもよいC<sub>1</sub>〜C<sub>6</sub>のアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3</sub>〜C<sub>6</sub>のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(式中R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>〜C<sub>6</sub>のアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3</sub>〜C<sub>6</sub>のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は互いに結合して環を形成していてもよい)、あるいはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は互いに結合して環を形成していてもよい、を示し、

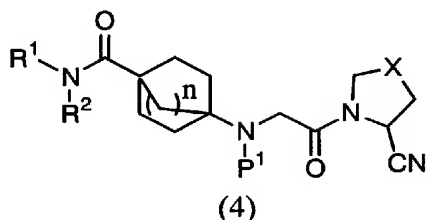
Xは、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、CHOH、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示す。]

で表される1)に記載のビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

4) 一般式(4)

[0025] [化4]



[0026] [式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>〜C<sub>6</sub>のアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3</sub>〜C<sub>6</sub>のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていても

よい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、 $\text{NR}^4\text{R}^5$  ( $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $\text{C}_3\text{—C}_6$ のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいは $\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ は互いに結合して環を形成していてもよい)、あるいは $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ は互いに結合して環を形成していてもよい、を示し、

$\text{X}$ は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHF}$ 、 $\text{CF}_2$ 、 $\text{CHOH}$ 、 $\text{S}$ または $\text{O}$ を示し、

$n$ は1、2または3を示し、

$\text{P}^1$ は、アミノ基の保護基を示す。]

で表される1)に記載のビスクロアミド誘導体の製造中間体、

5) 1)に記載のビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬、

6) 1)に記載のビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とするDPP-IV阻害剤、

7) 1)に記載のビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分とすることを特徴とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤、に関するものである。

[0027] ここで置換されていてもよい $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルキルカルボニル基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルコキシカルボニル基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルキルアミノ基、1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4-9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1-5個の置換基を有していてもよい $\text{C}_1\text{—C}_6$ のアルキル基(メチル基、シクロプロピルメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、ブチル基、*t*-ブチル基、およびヘキシル基など)を意味する。

- [0028] 置換されていてもよい $C_3-C_6$ のシクロアルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1-C_6$ のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、 $C_1-C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1-C_6$ のアルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の $C_1-C_6$ のアルキルアミノ基、1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4-9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1-5個の置換基を有していてもよい $C_3-C_6$ のシクロアルキル基(シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基など)を意味する。
- [0029] 置換されていてもよいアリールメチル基とは、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、 $C_1-C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1-C_6$ のアルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキルアミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4-9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1-5個の置換基を有していてもよいアリールメチル基(フェニルメチル基、ナフチルメチル基、ピリジルメチル基、キノリルメチル基、およびインドリルメチル基など)を意味する。
- [0030] 置換されていてもよいアリールエチル基とは、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、 $C_1-C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1-C_6$ のアルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキルアミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4-9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアル

コキシカルボニルアミノ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1ー5個の置換基を有していてもよいアリールエチル基(1ーフェネチル基、2ーフェネチル基、1ーナフチルエチル基、および2ーナフチルエチル基など)を意味する。

[0031] 置換されていてもよい芳香族炭化水素とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルアミノ基、1ー3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4ー9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1ー5個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素(ベンゼン環、ナフタレン環、およびアントラセン環など)を意味する。

[0032] 置換されていてもよい芳香族ヘテロ環とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルアミノ基、1ー3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4ー9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1ー5個の置換基を有していてもよい芳香族ヘテロ環(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1ー3個のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族単環式複素環、あるいは9員または10員の芳香族縮合複素環、例えばピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環、キノリン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、アクリジン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチアゾール環、ベンズイミダゾール環、およびベンゾオキサゾール環など)を意味する。

[0033] 置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環とは、ハロゲン原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキル基、ヒドロキシル基、シアノ基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の置換されていてもよいC<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>のアルキルアミノ基、1ー3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4ー9員



の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1〜5個の置換基を有していてもよい脂肪族ヘテロ環(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1〜3個のヘテロ原子を含む4〜7員の脂肪族単環式複素環、あるいは9員または10員の脂肪族縮合複素環、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、ピペリジン環、モルホリン環、およびピペラジン環など)を意味する。

[0034] 置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルコキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、 $C_1-C_6$ のアルコキシ基、 $C_1-C_6$ のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の $C_1-C_6$ のアルキルアミノ基、1〜3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4〜9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1-C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1〜5個の置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ のアルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基、およびヘキシルオキシ基など)を意味する。アミノ基の保護基とは、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、ベンジル基、および2, 4, 6-トリメトキシベンジル基を意味する。R1およびR2、R3およびR4、ならびにR7およびR8が互いに結合して形成する環とは、脂肪族ヘテロ環(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1〜3個のヘテロ原子を含む4〜7員の脂肪族単環式複素環、あるいは9員または10員の脂肪族縮合複素環、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、およびピペラジン環など)、脂肪族ヘテロ環(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1〜3個のヘテロ原子を含む4〜7員の脂肪族単環式複素環、あるいは9員または10員の脂肪族縮合複素環、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、およびピペラジン環など)のベンゾアナログ、イミダゾール環、およびベンズイミダゾール環などを意味する。ここでハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

- [0035] 本発明の好ましい化合物としては、  
(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルバモイルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル、  
(2S)-1-[[N-(4-カルバモイルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル、  
等が例示できる。

### 発明の効果

- [0036] 本発明化合物は優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物であり、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供する。

### 図面の簡単な説明

- [0037] [図1]正常マウスにおける経口糖負荷試験時の血漿グルコースを値に対する化合物1の効果を示すグラフ。各データは5例の平均値±標準偏差で示した。\*P<0.05vs control (t検定)

### 発明を実施するための最良の形態

- [0038] 本発明化合物が薬理学上許容な塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸、およびトリフルオロ酢酸などの有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、および亜鉛塩などの金属塩、アンモニウム塩およびテトラメチルアンモニウム塩などのアンモニウム塩、モルホリン、およびピペリジンなどとの有機アミン塩、およびグリシン、リジン、アルギニン、フェニルアラニンおよびプロリンなどのアミノ酸との付加塩が例示できる。
- [0039] 上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩には、1個または2個以上の不斉中心に基づく複数の光学異性体が存在し得るが、本発明はこれらの光学異性体もしくはジアステレオ異性体のいずれをも含み、またそれらの任意の比率を示す混合物またはラセミ体をも含むものである。また、上記一般式(1)で表される本発明化

合物またはその塩に二重結合を含む場合には、その配置はZまたはEのいずれであってもよく、これらの任意の比率を示す混合物をも本発明に含まれる。さらには、上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩の中には互変異性体や回轉異性体が存在し得るものがあるが、それぞれの異性体およびそれらの任意の比率を示す混合物をも本発明に含まれる。

[0040] 上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物などのいずれも含むものである。

[0041] 上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、単独で、または一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤(例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、または炭酸カルシウムなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、またはステアリン酸など)、結合剤(例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、またはアルギン酸など)、崩壊剤(例えば、タルク、またはカルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、希釈剤(例えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、またはラクトースなどの水溶液など)などと混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩の種類、投与方法、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常、人を含む哺乳動物に対して上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩として0.0001〜1000mg/kg/日である。投与は例えば1日1回または数回に分割して投与する。

[0042] 上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、必要であれば一種以上のDPP-IV阻害剤以外の糖尿病治療剤と併用することができる。本発明化合物またはその塩と併用される糖尿病治療剤としては、インスリンやその誘導体、GLP-1やその誘導体、その他の経口糖尿病治療剤が挙げられる。経口糖尿病治療剤としては、スルホニルウレア系糖尿病治療剤、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系糖尿病治療剤、 $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、PPARアゴニスト、 $\beta$ 3アゴニスト、SGLT阻害剤、PKC阻害剤、グル

カゴンシンテースキナーゼ-3 (GSK-3) 阻害剤、プロテインチロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤、カリウムチャネルオープナー、インスリン増感剤、グルコース取込み調節剤、脂質代謝作用剤、食欲抑制剤などがあげられる。

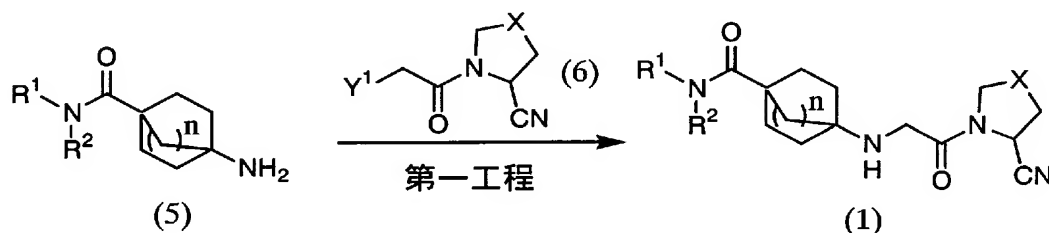
[0043] これらのうちGLP-1やその誘導体としては、ベタトロピン、またはNN-2211などが挙げられ、スルホニルウレア系糖尿病治療剤としては、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、またはグリピジドなどが挙げられ、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド、またはJTT-608などが挙げられ、ビグアナイド系糖尿病治療剤としては、メトホルミンなどが挙げられ、 $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤としては、ボグリボースまたはミグリトールなどが挙げられ、PPARアゴニストとしては、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シグリタゾン、KRP-297(MK-767)、イサグリタゾン、GI-262570、JTT-501などが挙げられ、 $\beta$ 3アゴニストとしては、AJ-9677、YM-178、またはN-5984などが挙げられる。

[0044] 本発明化合物(1)は、種々の合成法によって製造することができる。本発明化合物(1)は通常分離手段(例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)によって単離、精製することができる。また、得られた化合物が塩を形成する様な場合には、通常の方法あるいはそれに準ずる方法(例えば中和等)によって各種の塩を製造することができる。

[0045] 次に、本発明化合物およびその塩の代表的な製造工程について説明する。

[0046] A法

[0047] [化5]



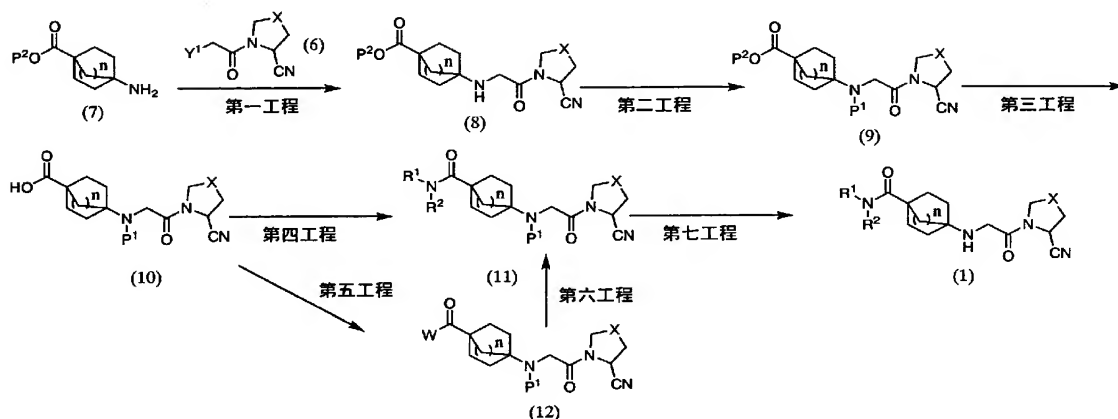
[0048] A法第一工程

本工程は、一般式(5)(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $n$ は前記に同じ)で表されるビスクロアミン誘導体に、一般式(6)(式中、 $\text{Y}^1$ はClおよびBrを表す。

Xは前記に同じ)で表されるハロ酢酸誘導体を反応させて、一般式(1)(式中、 $R^1$ 、 $n$ 、およびXは前記に同じ)で表される請求項1記載のビスクロアミド誘導体を製造する工程である。本反応は、塩基の存在下または非存在下に行われる。本反応に塩基を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ジアザビスクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、ホスファゼンベースまたはペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できる。本反応に触媒を用いる場合には、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨーゾド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウムなどの相関移動触媒または無機塩が例示できる。本反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばアセトン、エタノール、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどが用いられる。反応は0-150°Cで円滑に進行する。

[0049] B法

[0050] [化6]



[0051] B法第一工程

本工程は、一般式(7)(式中、 $P^2$ はカルボキシル基の保護基を表す、 $n$ は前記に同

じ)で表されるビスクロアミン誘導体に、一般式(6)(式中、XおよびY<sup>1</sup>は前記に同じ)で表されるハロ酢酸誘導体を反応させて、一般式(8)(式中、P<sup>2</sup>、nおよびXは前記に同じ)

で表される請求項1記載のビスクロアミド誘導体を製造する工程である。本反応は、塩基の存在下または非存在下に行われる。本反応に塩基を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ジアザビスクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、ホスファゼンベースまたはペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できる。本反応に触媒を用いる場合には、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウムなどの相関移動触媒または無機塩が例示できる。本反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばアセトン、エタノール、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどが用いられる。反応は0〜150℃で円滑に進行する。

[0052] B法第二工程

本工程は、一般式(8)(式中、P<sup>2</sup>、nおよびXは前記に同じ)で表されるビスクロアミド誘導体の2級アミノ基を保護して、一般式(9)(式中、P<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を表す、P<sup>2</sup>、nおよびXは前記に同じ)

で表される請求項1記載のビスクロアミド誘導体を製造する工程である。2級アミノ基の保護基であるP<sup>1</sup>としては、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基などが例示でき、それぞれ公知の方法によって導入される。例えば、P<sup>1</sup>が*t*-ブトキシカルボニル基である場合、一般式(8)(式中、P<sup>2</sup>、nおよびXは前記に同じ)

で表されるビスクロアミド誘導体に、ジ-*t*-ブチルジカーボネートを、トリエチルアミン

やN, N-ジメチルアミノピリジンの存在下または非存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。P<sup>1</sup>がベンジルオキシカルボニル基である場合、一般式(8)(式中、P<sup>2</sup>、nおよびXは前記に同じ)

で表されるビスクロアミド誘導体に、ベンジルオキシカルボニルクロライドを、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、または炭酸カリウムの存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。P<sup>1</sup>がトリフルオロアセチル基である場合、一般式(8)(式中、P<sup>2</sup>、nおよびXは前記に同じ)

で表されるビスクロアミド誘導体に、無水トリフルオロ酢酸を、トリエチルアミンや4-ジメチルアミノピリジンの存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。

[0053] B法第三工程

本工程は、一般式(9)(式中、P<sup>2</sup>、P<sup>1</sup>、nおよびXは前記に同じ)で表されるビスクロアミド誘導体のカルボキシル基の保護基であるP<sup>2</sup>を、除去して一般式(10)(式中、P<sup>1</sup>、nおよびXは前記に同じ)

で表される請求項1記載のビスクロアミド誘導体を製造する工程である。P<sup>2</sup>の除去は公知の方法によって実施できる。例えば、P<sup>2</sup>がt-ブチル基である場合、トリフルオロ酢酸や塩化水素-ジオキサン溶液などを用いることにより、容易に除去することができる。また、P<sup>2</sup>がベンジル基である場合、パラジウム炭素と水素やパラジウム炭素と蟻酸アンモニウムの組み合わせによる方法で、容易に除去することができる。また、P<sup>2</sup>がテトラヒドロピラニル基である場合、酢酸やp-トルエンスルホン酸、または塩酸などにより、容易に除去することができる。

[0054] B法第四工程

本工程は、一般式(10)(式中、P<sup>1</sup>、nおよびXは前記に同じ)で表されるビスクロアミド誘導体と、R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記に同じ)で表されるアミン誘導体を、縮合剤の存在下でアミド化して、一般式(11)(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、P<sup>1</sup>、nおよびXは前記に同じ)

で表される請求項4記載のビスクロアミド誘導体を製造する工程である。本工程のアミド化反応の縮合剤としては、ジクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、ジメチルイミダゾリニウムクロライド(DMC)、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル、またはピバロイルクロラ

イドなどが挙げられ、これらは固体状、液体状または適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウムなどのアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたは1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンなどの3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタンなどが用いられる。本縮合反応は-20〜150℃で円滑に進行する。

[0055] B法第五工程

本工程は、一般式(10)(式中、 $P^1$ 、 $n$ および $X$ は前記に同じ)で表されるビスクロアミド誘導体を、一般式(12)[式中、 $W$ は反応性残基(例えばハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、ペンタフルオロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、または1-ベンゾトリアゾリルオキシ基(または1-ベンゾトリアゾリル 3-オキシド基)などで表されるカルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステル)を表す、 $P^1$ 、 $n$ および $X$ は前記に同じ]

で表されるビスクロアミド誘導体に変換する工程である。本工程は、公知の方法によって容易に実施できる。例えば、 $W$ がコハク酸イミドイルオキシ基の場合、一般式(10)(式中、 $P^1$ 、 $n$ および $X$ は前記に同じ)

で表されるビスクロアミド誘導体と、N-ヒドロキシコハク酸を縮合剤の存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。また、 $W$ がベンゾトリアゾリルオキシ基または1-ベンゾトリアゾリル 3-オキシド基)の場合、一般式(10)(式中、 $P^1$ 、 $n$ および $X$ は前記に同じ)

で表されるビスクロアミド誘導体と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを縮合剤の存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。本工程で用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、ジメチルイミダゾリニウムクロライド(DMC)



、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル、またはピバロイルクロライドなどが挙げられ、これらは固体状、液体状または適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウムなどのアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたは1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンなどの3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタンなどが用いられる。本縮合反応は-20〜150℃で円滑に進行する。一般式(12)[式中、W、P<sup>1</sup>、nおよびXは前記に同じ]

で表されるビスクロ誘導体は、単離精製して次工程に用いることも、単離せずに粗製のまま次工程に用いることもできる。

#### [0056] B法第六工程

本工程は、一般式(12)[式中、W、P<sup>1</sup>、nおよびXは前記に同じ] で表されるビスクロアミド誘導体と、R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記に同じ) で表されるアミン誘導体を反応させて、一般式(11)(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、P<sup>1</sup>、nおよびXは前記に同じ)

で表される請求項4記載のビスクロアミド誘導体を製造する工程である。本反応に塩基を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ジアザビスクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、ホスファゼンベースまたはペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できる。本反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばトルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどが用いられる。反応は-30〜150℃で円滑に進行する。

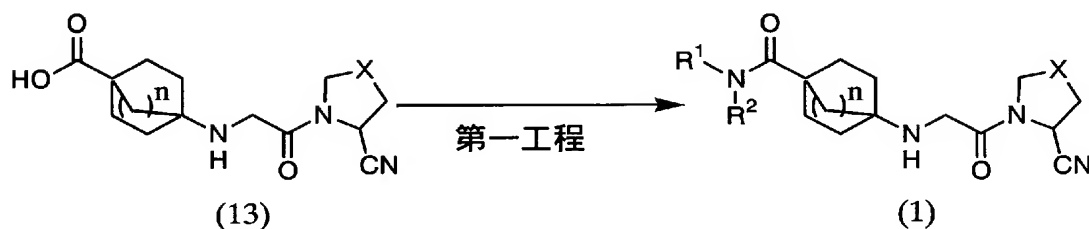
## [0057] B法第七工程

本工程は、一般式(11)(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $P^1$ 、 $n$ および $X$ は前記に同じ)で表されるビスクロアミド誘導体の2級アミノ基の保護基である $P^1$ を除去して、一般式(1)(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ および $X$ は前記に同じ)

で表される請求項1記載のビスクロアミド誘導体を製造する工程である。 $P^1$ の除去は公知の方法によって実施できる。例えば、 $P^1$ が $t$ -ブトキシカルボニル基である場合、トリフルオロ酢酸や塩化水素-ジオキサン溶液などを用いることにより、容易に除去することができる。また、 $P^1$ がベンジルオキシカルボニル基である場合、パラジウム炭素と水素やパラジウム炭素と蟻酸アンモニウムの組み合わせによる方法で、容易に除去することができる。また、 $P^1$ がトリフルオロアセチル基である場合、アンモニア-メタノール溶液などを用いることにより、容易に除去することができる。

## [0058] C法

## [0059] [化7]



## [0060] C法第一工程

本工程は、一般式(13)(式中、 $n$ および $X$ は前記に同じ)で表されるビスクロアミド誘導体と、 $R^1R^2NH$ (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記に同じ)で表されるアミン誘導体を、縮合剤の存在下でアミド化して、一般式(1)(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ および $X$ は前記に同じ)

で表される請求項1記載のビスクロアミド誘導体を製造する工程である。本工程のアミド化反応の縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、ジメチルイミダゾリニウムクロライド(DMC)、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル、またはピバロイルクロライドなどが挙げられ、これらは固体状、液体状または適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウムまた

は炭酸カリウムなどのアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたは1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンなどの3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタンなどが用いられる。本縮合反応は-20-150℃で円滑に進行する。また本縮合反応は、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、ペンタフルオロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、または1-ベンゾトリアゾリルオキシ基(または1-ベンゾトリアゾリル 3-オキシド基)を有する活性エステルや酸クロライドを経由しても実施することができ、この場合、活性エステルや酸クロライドは単離精製して次工程に用いることも、単離せずに粗製のまま次工程に用いることもできる。

[0061] 以下の実験例および実施例により本発明の有用性を示すが本発明は実験例および実施例に限定されるものではない。

[0062] <参考例1>

4-アミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

[0063] 第一工程:

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸メチルの合成

ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1, 4-ジカルボン酸水素メチル (25.0 g)、アジ化ジフェニルホスホリル (32.5 g)、トリエチルアミン (17.3 mL) およびトルエン (500 mL) を混合して室温で2時間攪拌し、次いで2時間加熱還流した。反応混合物にベンジルアルコール (122 mL) を加えて、さらに17時間加熱還流した。冷後、反応混合物を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸メチル

(32.2 g)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 318 (MH<sup>+</sup>).

[0064] 第二工程:

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸の合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸メチル (64.3 g) をエタノール (1100 mL) に溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1000 mL) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液中のエタノールを減圧留去し、残渣をジエチルエーテル (500 mL) で洗浄した後、濃塩酸で酸性(pH1)とした。析出した結晶を濾取し、水洗後、減圧乾燥して4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸

(56.1 g)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 304 (MH<sup>+</sup>).

[0065] 第三工程:

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸 (1.00 g) をジクロロメタン (10 mL) に懸濁して、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.20 mL)、次いでp-トルエンスルホン酸・1水和物 (6.3 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル

(1.18 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.95 (m, 18H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.59 (br, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.95 (br, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H).

[0066] 第四工程

4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (548 mg) をエタノール (6 mL) に溶解して10%パラジウム-炭素 (60 mg) を加え、水素気流中、室温で2時間攪拌した。反応混合物中の触媒をセライトパッドを用いて濾去し、触媒およびセライトパッドをエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥して4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (357 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 253 (M<sup>+</sup>).

[0067] <参考例2>

4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

[0068] 第一工程:

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸 (998 mg) をアセトニトリル (20 mL) に懸濁して、氷水浴上で冷却しながら、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (605 mg) 次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (757 mg) を加え、室温で4時間攪拌後、さらに一夜放置した。反応容器を氷水浴上で冷却して、25%アンモニア水 (1.80 mL) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾去して、不溶物をアセトニトリル次いでジクロロメタンで洗浄した後、濾液と洗浄液をあわせ減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド (889 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 302 (M<sup>+</sup>).

[0069] 第二工程:

4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド  
(367 mg) を用いて、参考例1の第四工程と同様に反応を行い、4-アミノビシクロ[2.  
2. 2]オクタン-1-カルボキサミド  
(198 mg) を得た。  
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 168 (M<sup>+</sup>).

[0070] 参考例3

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2.  
2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0071] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2.  
2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (62.9 mg)  
をアセトニトリル (1 mL) に懸濁して、ジイソプロピルエチルアミン  
(47  $\mu$  L) を加え、氷冷下で (2S, 4S)-1-(2-ブロモアセチル)-4-フルオロピロリジ  
ン-2-カルボニトリル (53.1 mg) のアセトニトリル  
(0.8 mL) 溶液を加えて4時間攪拌した。反応液を濃縮した残渣に酢酸エチルおよび  
水を加えて溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性とした後に抽出し  
た。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し  
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール =  
10:1) で精製し、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニ  
ルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カ  
ルボニトリル  
(73.3 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 408 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):  
calcd, 408.2299; found, 408.2295.

[0072] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2.

2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2 . 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(379 mg) のジオキササン (5 mL) 溶液に、水冷下でエチルジイソプロピルアミン (194  $\mu$  L) およびベンジルクロロホルメート (137  $\mu$  L) を滴下して、室温で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸

(0.1 mL) を加えて室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。析出晶をジイソプロピルエーテルおよび水で洗浄後、減圧乾燥した。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(335 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 458 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 458.2091; found, 458.2106.

[0073] 参考例4

(2S, 4S)-1-(2-クロロアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

文献記載(WO02/38541)の(2S, 4S)-1-(2-ブロモアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの製法に準じて、(2S, 4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩

(5.00 g) およびクロロアセチルクロリド (2.60 mL)から、(2S, 4S)-1-(2-クロロアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(4.96 g) を得た。

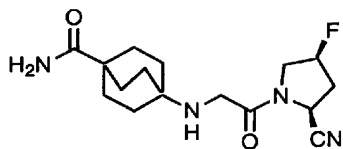
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 190 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup>):

calcd, 190.0309; found, 190.0283.

実施例 1

[0074] [化8]



[0075] (2S, 4S)-1-[[[(4S)-4-fluoro-2-cyano-1-pyrrolidinyl]acetyl]amino]-4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-one の合成

4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド (50.0 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、炭酸カリウム (50.0 mg) を加えた後、室温で(2S, 4S)-1-(2-ブロモアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (70.0 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を滴下した。室温でさらに2.5時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール = 10:1) で精製し、(2S, 4S)-1-[[[(4S)-4-fluoro-2-cyano-1-pyrrolidinyl]acetyl]amino]-4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-one (94.1 mg) を得た。

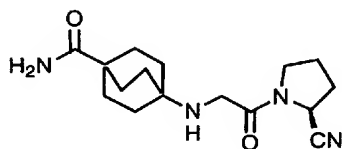
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 323 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 323.1883; found, 323.1903.

## 実施例 2

[0076] [化9]



[0077] (2S)-1-[[[(4S)-4-cyano-1-pyrrolidinyl]acetyl]amino]-4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-one の合成

4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド (50.0 mg) および(2S)-1-(2-ブロモアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル



(56.9 mg) を用いて、実施例1と同様に反応を行い、(2S)-1-[[ (4-カルバモイルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル) アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(47.5 mg) を得た。

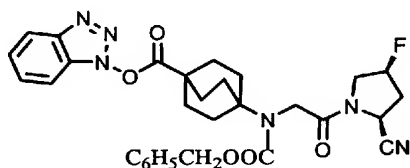
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 305 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 305.1798; found, 305.1999.

### 実施例 3

[0078] [化10]



[0079] (2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (91.5 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (45.9 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解して、氷冷下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

(95.9 mg) を加えた後、室温に昇温して15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) により精製して、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (92.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24-2.25 (m, 12H), 2.57 (t, J=15.3 Hz,

1H), 3.33-4.41 (m, 5H), 4.29-5.50 (m, 4H), 7.30-7.44 (m, 7H), 7.53 (t, J=8.0

Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.6 Hz, 1H).

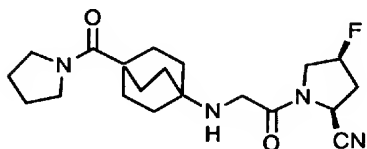
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 575 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 575.2418; found, 575.2407.

#### 実施例 4

[0080] [化11]



[0081] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0082] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(20.0 mg) およびピロリジ

ン (4.4 μL) をテトラヒドロフラン (0.4 mL) に溶解し、室温にて25分攪拌した。溶媒を減圧留去した残渣をジクロロメタンに溶解し、有機層を0.1N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル: メタノール = 20:1) にて精製して、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (16.0 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 511 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 511.2721; found, 511.2719.

[0083] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(30.0 mg) および10%パラジウム炭素 (3.0 mg) をエタノール (1.0mL) およびジクロロメタン (0.5mL) に溶解して、水素雰囲気下室温にて8時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後に溶媒を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1)にて精製して、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(15.2 mg)を得た。

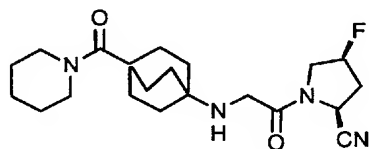
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 376 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>):

calcd, 376.2275; found, 376.2285.

実施例 5

[0084] [化12]



[0085] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0086] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(100 mg) およびピペリジン (22.7  $\mu$  L) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(81.0 mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 525 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 525.2877; found, 525.2896.

[0087] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(20.0 mg) および10%パラジウム炭素 (12.0 mg)をジメチルホルムアミド (0.5 mL)に溶解して、氷冷下でギ酸アンモニウム (43.1mg)を加え、同温にて40分攪拌した。反応液をセライト濾過して酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1)にて精製して、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(13.2 mg)を得た。

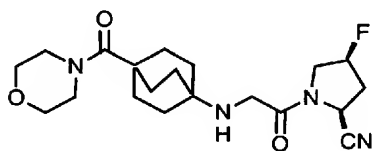
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 390 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>):

calcd, 390.2431; found, 390.2446.

## 実施例 6

[0088] [化13]



[0089] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(モルホリン-4-イル)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0090] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(モルホリン-4-イル)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびモルホリン (9.9 μL) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(モルホリン-4-イル)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(43.6 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 527 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 527.2670; found, 527.2651.

[0091] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(モルホリン-4-イル)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(

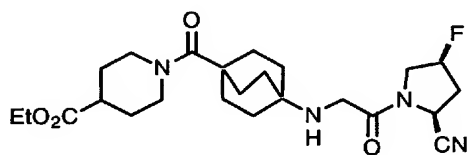
モルホリン-4-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(34.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(モルホリン-4-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (13.2 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 393 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):  
calcd, 393.2302; found, 393.2304.

## 実施例 7

[0092] [化14]



[0093] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0094] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および4-エトキシカルボニルピペリジン (20.1  $\mu$ L) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(43.1

mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 597 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 597.3088; found, 597.3096.

[0095] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36.4

mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(22.1 mg) を得た。

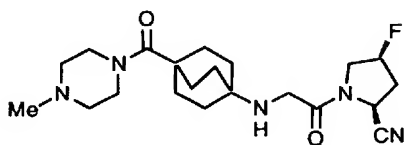
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 463 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 463.2721; found, 463.2723.

実施例 8

[0096] [化15]



[0097] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0098] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-

イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および4-メチルピペラジン (14.5  $\mu$ L) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(36.0

mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 540 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 540.2986; found, 540.2974.

[0099] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31.0

mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(15.7 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 405 (M<sup>+</sup>).

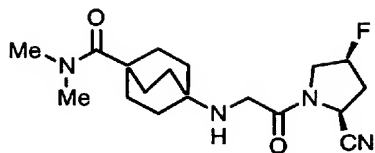
HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>):

calcd, 405.2540; found, 405.2562.

実施例 9



[0100] [化16]



[0101] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(ジメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0102] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ジメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびジメチルアミン2.0Mテトラヒドロフラン溶液 (65.0  $\mu$ L) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ジメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36.2

mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 485 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 485.2564; found, 485.2554.

[0103] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(ジメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ジメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36.0

mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(ジメチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (16.7 mg) を得た。

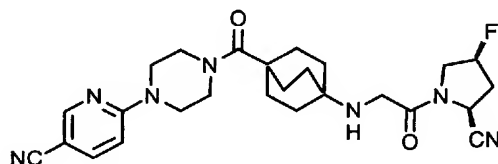
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 350 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>):

calcd, 350.2118; found, 350.2156.

## 実施例 10

[0104] [化17]



[0105] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[(5-シアノピロリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0106] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[(5-シアノピロリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および(5-シアノピロリジン-2-イル)ピペラジン (24.6 mg) から、(2S, 4S)-1-[[ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[(5-シアノピロリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(45.0

mg) を得た。MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 628 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 628.3048; found, 628.3035.

[0107] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-[(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(45.0 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-[(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (26.1mg) を得た。

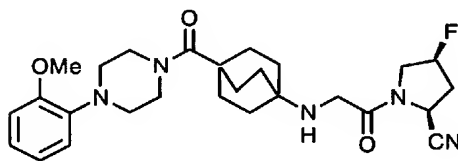
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 494.2680; found, 494.2684.

実施例 11

[0108] [化18]



[0109] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0110] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および(2-メトキシフェニル)ピペラジン (22.9  $\mu$ L) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(43.2

mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 632 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 632.3248; found, 632.3273.

#### [0111] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(43.0

mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(24.0 mg) を得た。

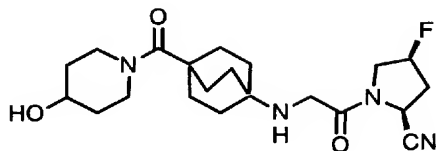
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 498 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 498.2880; found, 498.2905.

#### 実施例 12

[0112] [化19]



[0113] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル  
ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合  
成

[0114] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1  
-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピ  
ロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(  
 ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミ  
 ノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および4-ヒドロキシピペリジン (11.7 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジ  
 ルオキシカルボニル-N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[  
 2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル  
 (39.0 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 541 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 541.2826; found, 541.2836.

[0115] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル  
ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合  
成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(  
 4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]

アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(39.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(7.0 mg) を得た。

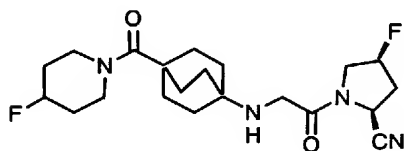
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 406 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>):

calcd, 406.2380; found, 406.2399.

### 実施例 13

[0116] [化20]



[0117] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0118] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-フルオロピペリジン塩酸塩 (18.2 mg) をテトラヒドロフラン (0.87 mL) に懸濁して、氷冷下でトリエチルアミン (18.2 μL) を加え、同温にて35分攪拌した。反応液に(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈して、0.1N 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層

を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール＝20：1）にて精製して、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (37.0 mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 543 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 543.2783; found, 543.2794.

#### [0119] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(37.0mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(16.4 mg) を得た。

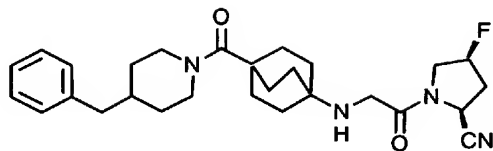
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 409 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 409.2415; found, 409.2392.

#### 実施例 14

[0120] [化21]



[0121] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0122] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および4-ベンジルピペリジン (22.9  $\mu$  L) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(45.9

mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 615 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 615.3347; found, 615.3388.

[0123] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(



4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(45.9 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(23.0 mg) を得た。

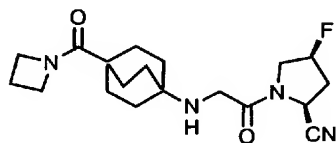
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 481 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 481.2979; found, 481.2935.

## 実施例 15

[0124] [化22]



[0125] (2S, 4S)-1-[[[4-(アゼチジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0126] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(アゼチジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) およびアゼチジン塩酸塩 (12.2 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(アゼチジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (32.0 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 497(MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 497.2564; found, 497.2567.

[0127] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(アゼチジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(アゼチジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(27.0 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(アゼチジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (10.0 mg) を得た。

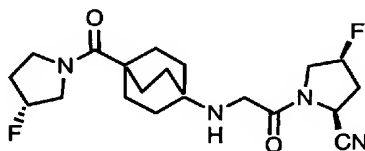
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 363 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 363.2196; found, 363.2221.

実施例 16

[0128] [化23]



[0129] (2S, 4S, 3'R)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0130] 第一工程

(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) および(3R)-3-フルオロピロリジン塩酸塩(16.4 mg) から、(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(39.7 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 529 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 529.2626; found, 529.2642.

#### [0131] 第二工程

(2S, 4S, 3'R)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(39.7 mg) から、(2S, 4S, 3'R)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(15.8 mg) を得た。

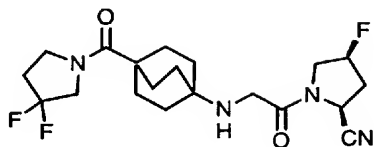
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 395 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 395.2259; found, 395.2216.

#### 実施例 17

[0132] [化24]



[0133] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0134] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) および3, 3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(18.7 mg) から、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(40.8 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 547 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 547.2532; found, 547.2549.

[0135] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(

3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(40.8 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]

アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (26.6 mg) を得た。

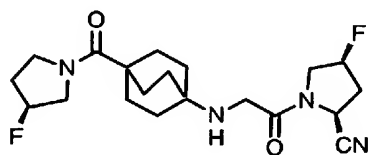
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 413 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 413.2164; found, 413.2126.

### 実施例 18

[0136] [化25]



[0137] (2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0138] 第一工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) および(3S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩 (16.4 mg) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(35.3 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 529 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 529.2626; found, 529.2642.

[0139] 第二工程

(2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(35.3 mg) から、(2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(19.9 mg) を得た。

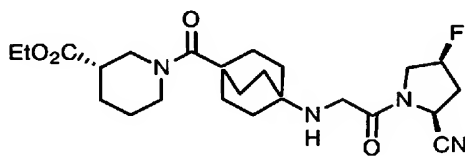
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 395 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 395.2259; found, 395.2266.

実施例 19

[0140] [化26]



[0141] (2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0142] 第一工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(70.0 mg) および(S)-(+)-ニペコチン酸エチルエステル (28.0  $\mu$ L) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(53.8

mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 597 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 597.3088; found, 597.3108.

[0143] 第二工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(53.8

mg) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(25.2 mg)を得た。

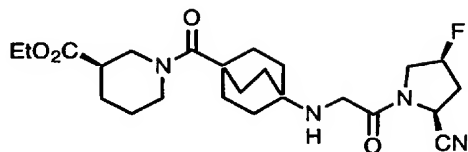
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 463 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 463.2721; found, 463.2690.

## 実施例 20

[0144] [化27]



[0145] (2S, 4S, 3'R)-1-[[N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0146] 第一工程

(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(80.0 mg) および(R)-(-)-ニペコチン酸エチルエステル (32.2  $\mu$ L) から、(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(78.3 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 597 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 597.3088; found, 597.3096.

[0147] 第二工程

(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成



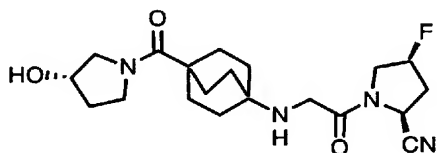
実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(78.3 mg) から、(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (47.2 mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 463 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>FNO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):  
calcd, 463.2721; found, 463.2711.

## 実施例 21

[0148] [化28]



[0149] (2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0150] 第一工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および(3S)-3-ヒドロキシピロリジン (9.1 μL) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボ

ニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(35.0

mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 527 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 527.2670; found, 527.2679

[0151] 第二工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(35.0

mg) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(15.2 mg) を得た。

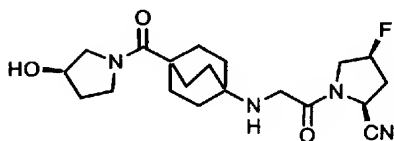
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 393 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 393.2302; found, 393.2300.

実施例 22

[0152] [化29]



[0153] (2S, 4S, 3'R)-1-[[N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

ルの合成

## [0154] 第一工程

(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(80.0 mg) および(3R)-3-ヒドロキシピロリジン (16.9  $\mu$  L) から、(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(75.0

mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 527 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 527.2670; found, 527.2679

## [0155] 第二工程

(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(75.0

mg) から、(2S, 4S, 3'R)-1-[[N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(38.9 mg) を得た。

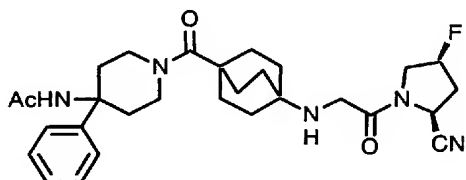
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 393 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 393.2302; found, 393.2274.

### 実施例 23

[0156] [化30]



[0157] (2S, 4S)-1-[[[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0158] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(80.0

mg) および4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩 (53.2 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(64.5mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 658 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 658.3405; found, 658.3414.

[0159] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボ

ニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(64.5 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(31.2 mg) を得た。

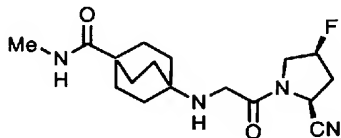
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 524 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 524.3037; found, 524.3047.

実施例 24

[0160] [化31]



[0161] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-メチルアミノ)カルボニル]ニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0162] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-メチルアミノ)カルボニル]ニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニル]ニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびメチルアミン (2.0 mol/l THF溶液, 60.0 μl) から、(2S, 4S)-1-[[

N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-メチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (28.9 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 471 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.25 (酢酸エチル:メタノール=9:1).

[0163] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-メチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-メチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(27.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-メチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (10.8 mg) を得た。

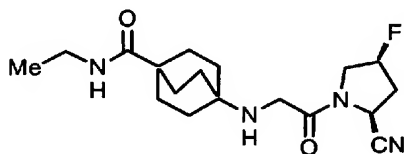
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 337 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 337.2040; found, 337.2040.

実施例 25

[0164] [化32]



[0165] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-エチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0166] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-エチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-

カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびエチルアミン (2.0 mol/L THF溶液, 60.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (24.6 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 485 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール=15:1).

## [0167] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(22.6 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (11.4 mg) を得た。

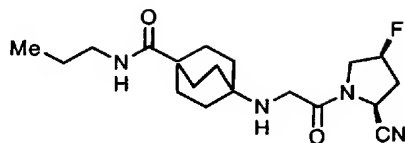
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 351 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 351.2196; found, 351.2181.

## 実施例 26

[0168] [化33]



[0169] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0170] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびプロピルアミン (10.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(28.7 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 499 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=15:1).

[0171] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(25.8 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (14.9 mg) を得た。



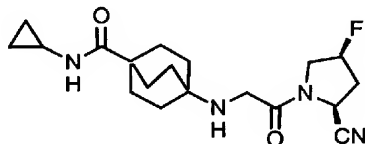
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 365 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 365.2353; found, 365.2382.

## 実施例 27

[0172] [化34]



[0173] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0174] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびシクロプロピルアミン (8.0 μl) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(31.6 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 497 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.35 (酢酸エチル:メタノール=15:1).

[0175] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(

N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(30.1 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(16.7 mg) を得た。

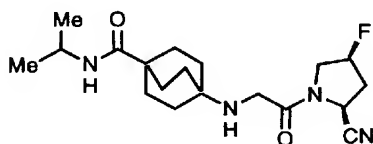
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 363 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 363.2196; found, 363.2217.

## 実施例 28

[0176] [化35]



[0177] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0178] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および1-メチルエチルアミン (10.0 μl) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(33.6 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 499 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.25 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

[0179] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(31.2 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(15.7 mg)を得た。

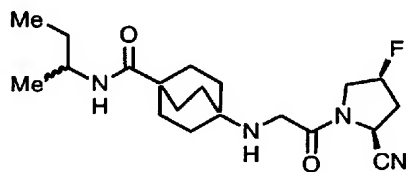
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 365 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 365.2353; found, 365.2345.

実施例 29

[0180] [化36]



[0181] (2S, 4S, 1'RS)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0182] 第一工程

(2S, 4S, 1'RS)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および1-メチルプロピルアミン (12.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S, 1'RS)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(32.0 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 513 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.33 (酢酸エチル).

#### [0183] 第二工程

(2S, 4S, 1'RS)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 1'RS)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(29.0 mg) から、(2S, 4S, 1'RS)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(14.9 mg) を得た。

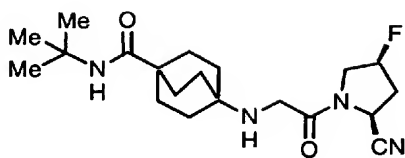
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 379 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 379.2509; found, 379.2497.

#### 実施例 30

[0184] [化37]



[0185] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-2, 2-ジメチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0186] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2, 2-ジメチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および2, 2-ジメチルエチルアミン (12.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2, 2-ジメチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(31.5 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 513 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.45 (酢酸エチル).

[0187] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-2, 2-ジメチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2, 2-ジメチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]

アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(28.9 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-2, 2-ジメチルエチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(17.3 mg) を得た。

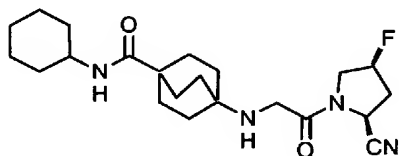
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 379 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 379.2509; found, 379.2518.

### 実施例 31

[0188] [化38]



[0189] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0190] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびシクロヘキシルアミン (13.0 μl) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(35.0 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 539 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.35 (酢酸エチル).

[0191] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(31.6 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(17.5 mg) を得た。

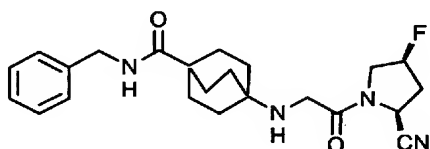
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 405 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 405.2666; found, 405.2628.

実施例 32

[0192] [化39]



[0193] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0194] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミ

ノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびベンジルアミン (13.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (32.1 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 547 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.30 (酢酸エチル).

[0195] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(30.0 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (13.7 mg) を得た。

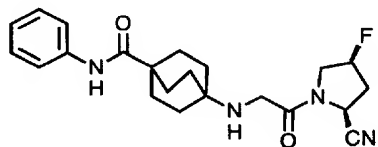
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 413 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 413.2353; found, 413.2345.

実施例 33

[0196] [化40]



[0197] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0198] 第一工程



(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびアニリン (10.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(35.4 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 533 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=4:1).

[0199] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(31.2 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (16.6 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 399 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 399.2196; found, 399.2220.

実施例 34



]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(37.4 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-3-ヒドロキシアダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(21.9 mg) を得た。

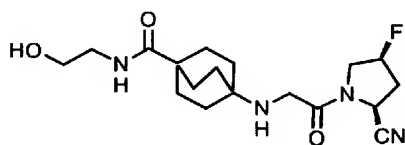
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 473 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 473.2928; found, 473.2952.

### 実施例 35

[0204] [化42]



[0205] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0206] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および2-アミノエタノール (6.9 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(27.2 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 501 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.31 (ジクロロメタン:メタノール=15:1).

[0207] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(25.0mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(12.2 mg) を得た。

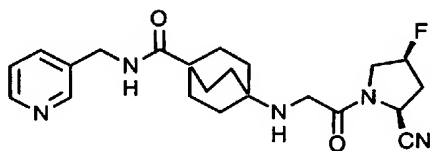
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 367 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 367.2145; found, 367.2150.

実施例 36

[0208] [化43]



[0209] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-3-ピリジルメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0210] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-3-ピリジルメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミ

ノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および3-ピリジルメチルアミン (12.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-3-ピリジルメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (36.2 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 548 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=15:1).

[0211] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-3-ピリジルメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-3-ピリジルメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(34.6 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-3-ピリジルメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(14.0 mg) を得た。

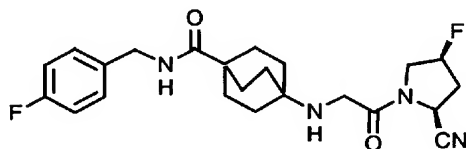
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 414 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 414.2305; found, 414.2311.

実施例 37

[0212] [化44]



[0213] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-4-フルオロベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

## [0214] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-4-フルオロベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および4-フルオロベンジルアミン (13.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-4-フルオロベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(38.3 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 565 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

## [0215] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-4-フルオロベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-4-フルオロベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(35.3mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-4-フルオロベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(17.3 mg) を得た。

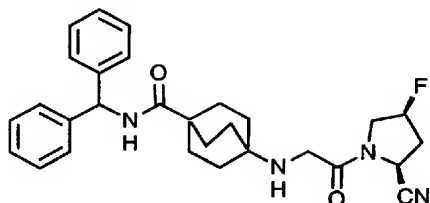
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 431 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 431.2259; found, 431.2246.

実施例 38

[0216] [化45]



[0217] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ジフェニルメチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0218] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ジフェニルメチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびジフェニルメチルアミン (20.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ジフェニルメチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (40.0 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 623 (MH<sup>+</sup>).

R<sub>f</sub> 0.63 (酢酸エチル).

[0219] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ジフェニルメチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ジフェニルメチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(37.4 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ジフェニルメチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボ

ニトリル

(20.3 mg) を得た。

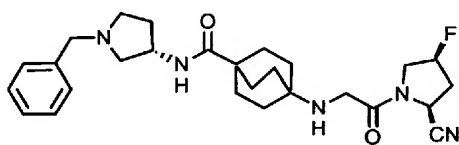
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 489 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 489.2666; found, 489.2675.

### 実施例 39

[0220] [化46]



[0221] (2S, 4S, 3'S)-1-[[N-benzyl-4-[[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)amino]carbonylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidin-2-carbonitrileの合成

[0222] 第一工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-benzyl-4-[[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)amino]carbonylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidin-2-carbonitrileの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-benzyl-4-[[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)amino]carbonylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidin-2-carbonitrile

(50.0 mg) および3(S)-amino-1-benzylpiperidine (20.0 μl) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-benzyl-4-[[N-(1-benzylpiperidin-3-yl)amino]carbonylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidin-2-carbonitrile

(36.9 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 616 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール=20:1).



## [0223] 第二工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、((2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(34.5 mg) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(11.7 mg) を得た。

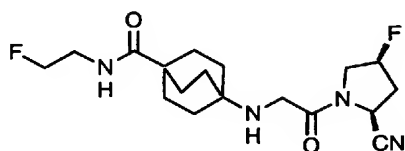
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 482 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 482.2931; found, 482.2926.

## 実施例 40

## [0224] [化47]



[0225] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

## [0226] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミ

ノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) および2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (11.2 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(33.9 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 503 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール=15:1).

[0227] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-4-フルオロベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(32.0mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(14.2 mg) を得た。

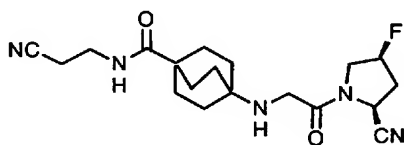
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 369 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 369.2102; found, 369.2103.

実施例 41

[0228] [化48]



[0229] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]

オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

## [0230] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および2-シアノエチルアミン (9.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (29.1 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 510 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.40 (酢酸エチル:メタノール=9:1).

## [0231] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(25.2 mg)から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(14.5 mg) を得た。

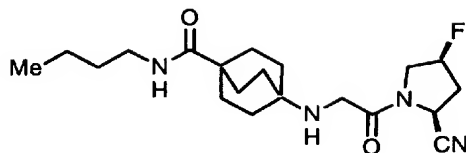
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 376 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 376.2149; found, 376.2161.

実施例 42

[0232] [化49]



[0233] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0234] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびブチルアミン (11.5  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(44.0mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 513 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.25 (酢酸エチル).

[0235] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(37.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(22.8 mg) を得た。

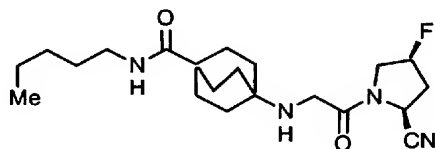
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 379 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 379.2509; found, 379.2504.

### 実施例 43

[0236] [化50]



[0237] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(N-ペンチルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0238] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(N-ペンチルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびペンチルアミン (15.0 μl) から、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-(N-ペンチルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(39.6 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 527 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.43 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

[0239] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(N-ペンチルアミノ)カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ペンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(37.6 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ペンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (21.4 mg) を得た。

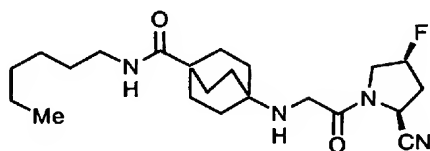
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 393 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 393.2666; found, 393.2633.

#### 実施例 44

[0240] [化51]



[0241] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0242] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびヘキシルアミン (15.0 μl) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(42.7 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 541 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.45 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

[0243] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(41.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (24.5 mg) を得た。

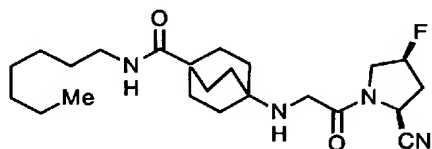
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 407 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 407.2822; found, 407.2794.

実施例 45

[0244] [化52]



[0245] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ヘプチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0246] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘプチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘプタトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミ

ノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびヘプチルアミン (20.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘプチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (42.9 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 555 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.45 (酢酸エチル).

[0247] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ヘプチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘプチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(39.7 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ヘプチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (22.2 mg) を得た。

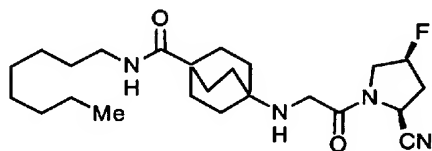
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 421 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 421.2979; found, 421.3002.

実施例 46

[0248] [化53]



[0249] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-オクチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0250] 第一工程



(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-オクチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびオクチルアミン (15.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-オクチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(42.4 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 569 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

[0251] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-オクチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-オクチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(41.1 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-オクチルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (17.2 mg) を得た。

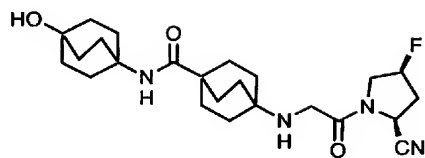
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 435 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 435.3135; found, 435.3160.

実施例 47

[0252] [化54]



[0253] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0254] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-オール (13.5 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(31.2 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 581 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=9:1).

[0255] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2.

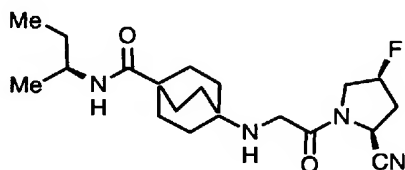
2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル  
(28.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ヒドロキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル  
(11.9 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):  
calcd, 447.2771; found, 447.2798.

#### 実施例 48

[0256] [化55]



[0257] (2S, 4S, 1'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0258] 第一工程

(2S, 4S, 1'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(350.0 mg) および1(S)-メチルプロピルアミン (80.0 μl) から、(2S, 4S, 1'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(296.9 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 513 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

[0259] 第二工程

(2S, 4S, 1'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 1'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(294.0 mg) から、(2S, 4S, 1'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(172.4 mg) を得た。

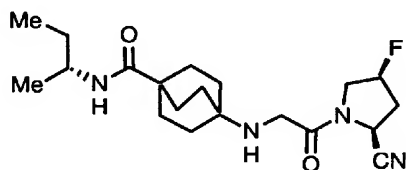
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 379 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 379.2509; found, 379.2469.

実施例 49

[0260] [化56]



[0261] (2S, 4S, 1'R)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0262] 第一工程

(2S, 4S, 1'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピル

ルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロ  
ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(350.0 mg) および1(R)-メチルプロピルアミン (80.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S, 1'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(292.4 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 513 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

[0263] 第二工程

(2S, 4S, 1'R)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニル  
ビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの  
合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 1'R)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(290.0

mg) から、(2S, 4S, 1'R)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(158.3 mg) を得た。

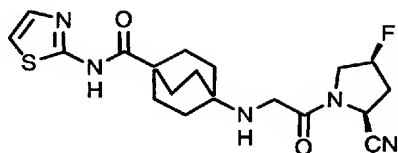
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 379 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 379.2509; found, 379.2477.

実施例 50

[0264] [化57]



[0265] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(チアゾール-2-イル)アミノ]カルボニル  
ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合  
成

(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(30.0 mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールをN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解して、2-アミノチアゾール (18.6 mg)

および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53.4 mg) を加えた後、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去した残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン: メタノール=9:1) により精製して、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(チアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(17.4 mg) を得た。

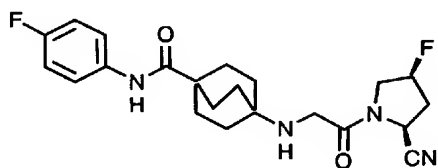
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 406 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 406.1713; found, 406.1695.

実施例 51

[0266] [化58]



[0267] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル

ビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(30.0 mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールをN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解して、氷冷下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

(53.4 mg) を加えた後、室温に昇温して1時間攪拌した。次いで4-フルオロアニリン (17.8  $\mu$ l) を加えて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン:メタノール=4:1)により精製して、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(14.6 mg) を得た。

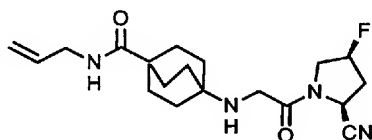
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 417 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 417.2102; found, 417.2078.

実施例 52

[0268] [化59]



[0269] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-プロペニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例51と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(30.0 mg) およびアリルアミン (14.0  $\mu$ l) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-プロペニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(15.7 mg) を得た。

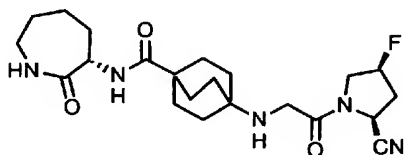
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 363 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 363.2196; found, 363.2172.

### 実施例 53

[0270] [化60]



[0271] (2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(2-オキシ-1-アザシクロヘプチル-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0272] 第一工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-4-[N-(2-オキシ-1-アザシクロヘプチル-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および (S)-5-アミノ-e-カプロラクタム塩酸塩 (18.6 mg) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-4-[N-(2-オキシ-1-アザシクロヘプチル-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (30.3 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 568 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=5:1).

[0273] 第二工程



(2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-[4-[N-(2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (28.2 mg) から、(2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (13.0 mg) を得た。

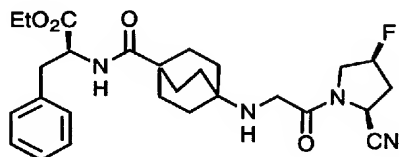
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 434 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 434.2567; found, 434.2566.

実施例 54

[0274] [化61]



[0275] (2S, 4S, 1'S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0276] 第一工程

(2S, 4S, 1'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミ

ノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) およびL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (26.0 mg) から、(2S, 4S, 1'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(55.0mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 633 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.48 (酢酸エチル).

#### [0277] 第二工程

(2S, 4S, 1'S)-1-[[N-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(53.0 mg) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(16.0 mg) を得た。

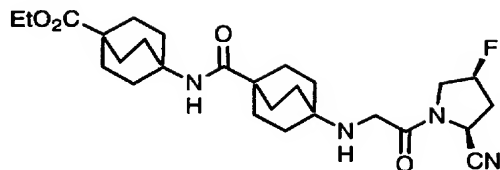
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 499 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 499.2721; found, 499.2729.

#### 実施例 55

[0278] [化62]



[0279] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0280] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸エチル (22.3 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (40.7 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 637 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.40 (酢酸エチル).

[0281] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシク

ロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(38.7 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(22.3 mg) を得た。

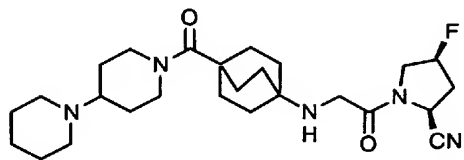
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 503 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 503.3034; found, 503.3080.

## 実施例 56

[0282] [化63]



[0283] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0284] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) および4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン (22.0 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロ





(10.1 mg) を得た。

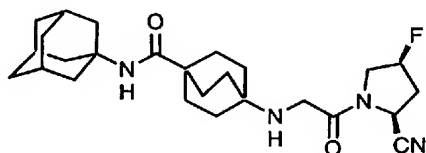
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 467 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 467.2070; found, 467.2051.

## 実施例 59

[0290] [化66]



[0291] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0292] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(50.0 mg) およびアダマンタミン (17.1 mg) から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(38.2 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 591 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.30 (酢酸エチル:ヘキサン=4:1).

[0293] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(36.2 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(17.4 mg) を得た。

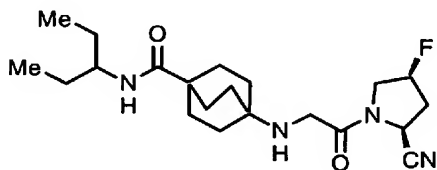
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 457 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 457.2979; found, 457.2990.

## 実施例 60

[0294] [化67]



[0295] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0296] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(40.0 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールをN, N-ジメチルホルムアミド (0.8 ml) に溶解し、氷冷下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

(41.9 mg) を加えた後、室温に昇温して2時間攪拌した。次いで1-エチルプロピルア



ミン (13.2  $\mu$ l) を加えて17時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、残渣をジクロロメタンに溶解し、有機層を0.1N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) により精製して、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルピシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(46.0 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 527 (MH<sup>+</sup>).

Rf 0.33 (酢酸エチル).

[0297] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルピシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルピシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(46.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルピシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(22.5 mg) を得た。

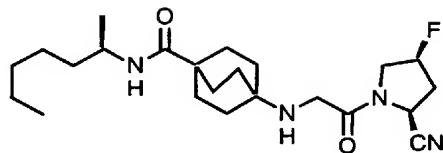
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 393 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 393.2666; found, 393.2670.

実施例 61

[0298] [化68]



[0299] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50. 0mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (23. 7mg)、JANDAJEL-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (289mg) お及び N, N-ジメチルホルムアミド (1mL) を混合し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に (2R)-2-アミノヘプタン (46. 6  $\mu$  L) を加え、室温で17時間40分攪拌した。反応混合物にジクロロメタン (0. 5mL) 及び (2R)-2-アミノヘプタン (11. 6  $\mu$  L) を加え、室温で4. 5時間攪拌した後、JANDAJEL-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (96. 6mg) を加え、室温でさらに17時間攪拌した。反応混合物に (イソシアナトメチル) ポリスチレン (232mg) を加え、室温で2時間攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒: 酢酸エチル: メタノール = 10: 1) で精製し、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (9. 0mg) を得た。

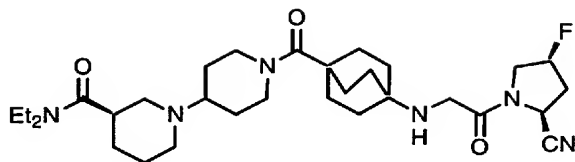
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 421 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 421.2979; found, 421.2983.

実施例 62

[0300] [化69]



[0301] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[4-[(3R)-3-(N, N-ジエチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0302] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-[(3R)-3-N, N-ジエチルカルバモイルピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(74. 9mg)及び(3R)-N, N-ジエチル-1-(ピペリジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド(61. 0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-[(3R)-3-(N, N-ジエチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(71. 7mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 707 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 707.4296; found, 707.4294.

[0303] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-[4-[(3R)-3-(N, N-ジエチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-[(3R)-3-(N, N-ジエチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(66. 7mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[4-[(3R)-3-(N, N-ジエチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31. 4mg)を得た。

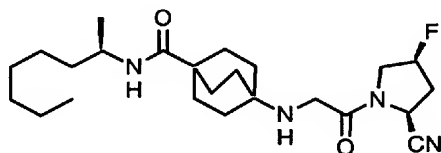
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 573 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 573.3928; found, 573.3905.

### 実施例 63

[0304] [化70]



[0305] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[[(2R)-N-(2-オクチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)をジクロロメタン(1mL)に懸濁し、トリクロロアセトニトリル(31. 0 μL)及びトリフェニルホスフィン(81. 1mg)のジクロロメタン(0. 5mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に0℃で(ピペリジノメチル)ポリスチレン(150mg)次いで(2R)-2-アミノオクタン(57. 1 μL)を加え、室温で21時間攪拌した。反応混合物に(イソシアナトメチル)ポリスチレン(232mg)を加え、室温で1時間攪拌した後、水(3mL)及びジクロロメタン(2mL)を加え、室温でさらに50分攪拌した。反応混合物をアイソルートHM-Nカラムに充填し、ジクロロメタン2mLで5回抽出した。ジクロロメタン抽出液を合わせて減圧濃縮し、残

渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=50:1)で精製し、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[(2R)-N-(2-オクチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(30. 3mg)を得た。

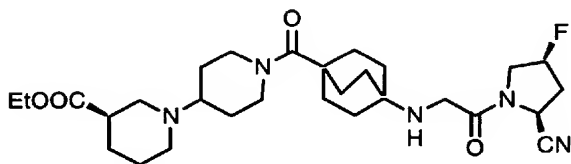
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 435 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 435.3135; found, 435.3103.

## 実施例 64

[0306] [化71]



[0307] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[4-[(3R)-3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0308] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-[(3R)-3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(101mg)及び(3R)-1-(ピペリジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボン酸エチル(84. 3mg)から(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-[(3R)-3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(115mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 680 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 680.3823; found, 680.3824.

[0309] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-[4-[(3R)-3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-[(3R)-3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(110mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[4-[(3R)-3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36. 0mg)を得た。

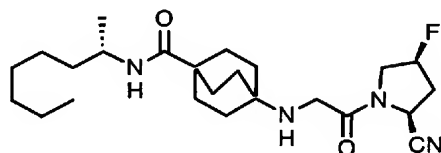
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 546 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 546.3456; found, 546.3452.

実施例 65

[0310] [化72]



[0311] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(2S)-2-オクチル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び(2S)-アミノオクタン(57. 1 μL)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N

−[(2S)−2−オクチル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト−1−イル]アミノ]アセチル]ピロリジン−2−カルボニトリル(13. 4mg)を得た。

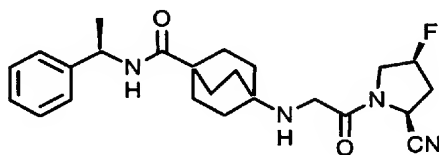
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 435 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 435.3135; found, 435.3163.

## 実施例 66

[0312] [化73]



[0313] (2S, 4S)−4−フルオロ−1−[[N−[4−[N−[(1R)−1−フェニル−1−エチル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト−1−イル)アミノ]アセチル]ピロリジン−2−カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)−1−[[N−(4−カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト−1−イル)アミノ]アセチル]−4−フルオロピロリジン−2−カルボニトリル(50. 0mg)及び(1R)−1−フェニルエチルアミン(43. 4 μL)から(2S, 4S)−4−フルオロ−1−[[N−[4−[N−[(1R)−1−フェニル−1−エチル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト−1−イル]アミノ]アセチル]ピロリジン−2−カルボニトリル(22. 8mg)を得た。

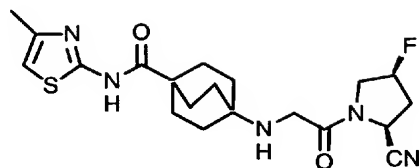
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 427 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 427.2509; found, 427.2511.

## 実施例 67

[0314] [化74]



[0315] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-4-メチルチアゾール(38. 8mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(11. 5mg)を得た。

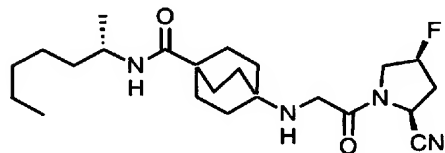
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 420 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 420.1870; found, 420.1837.

実施例 68

[0316] [化75]



[0317] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(2S)-2-ヘプチル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び(2S)-アミノヘプタン(51. 1 μL)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(2S)-2-ヘプチル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]



アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (22. 5mg) を得た。

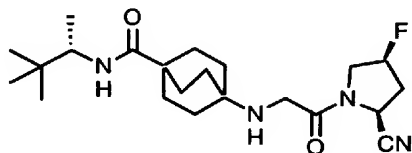
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 421 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 421.2979; found, 421.2983.

## 実施例 69

[0318] [化76]



[0319] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50. 0mg) 及び(2S)-3, 3-ジメチル-2-ブチルアミン (41. 4 μL) から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (20. 5mg) を得た。

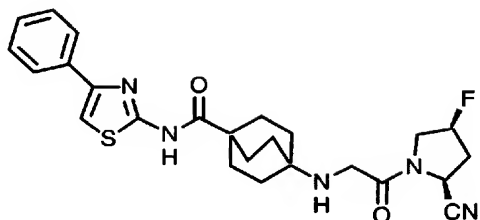
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 407 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 407.2822; found, 407.2809.

## 実施例 70

[0320] [化77]



[0321] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(32. 7mg)を得た。

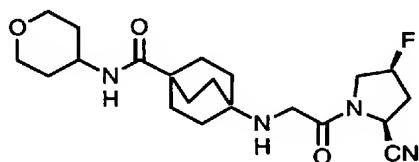
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 482 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 482.2026; found, 482.2018.

実施例 71

[0322] [化78]



[0323] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0324] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピ

ロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-アミノテトラヒドロフラン塩酸塩(15. 5mg)から(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(46. 4mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 541 (MH<sup>+</sup>).

## [0325] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(44. 4mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(13. 5mg)を得た。

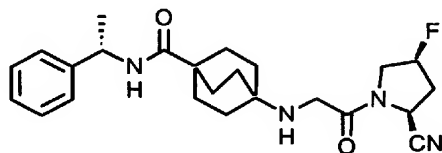
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 407 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 407.2458; found, 407.2410.

## 実施例 72

## [0326] [化79]



[0327] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(1S)-1-フェニル-1-エチル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

## [0328] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-[(1S)-1-フェニル-1-エチル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (40. 0mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20.1mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0. 8mL) に溶解し、氷冷下で 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (41. 9mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に (1S)-1-フェニルエチルアミン (14. 5  $\mu$  L) を加え、室温でさらに 16. 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン (2mL) に溶解した。このジクロロメタン溶液を 0. 1mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、((2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-[(1S)-1-フェニル-1-エチル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (51. 5mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 561 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 561.2877; found, 561.2860.

## [0329] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(1S)-1-フェニル-1-エチル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例 5 と同様にして (2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-[(1S)-N-(1-フェニル-1-エチル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (49. 0mg) から (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(1S)-1-フェニル-1-エチル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(24. 2mg)を得た。

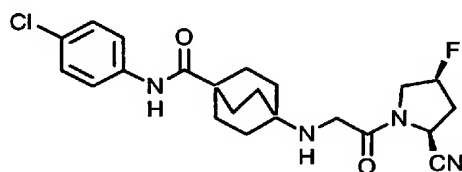
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 427 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 427.2509; found, 427.2502.

### 実施例 73

[0330] [化80]



[0331] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-クロロアニリン(43. 0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(25. 6mg)を得た。

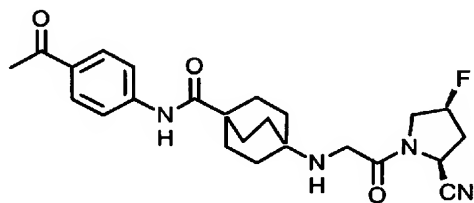
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 433 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 433.1807; found, 433.1816.

### 実施例 74

[0332] [化81]



[0333] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-アセチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの

合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-アミノアセトフェノン(46. 0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-アセチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(24. 4mg)を得た。

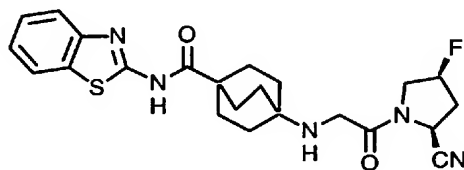
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 441 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 441.2302; found, 441.2291.

## 実施例 75

[0334] [化82]



[0335] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(ベンゾアチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノベンゾチアゾール(51. 1mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(ベンゾアチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(28. 0mg)を得た。

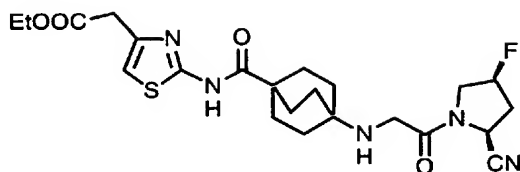
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 456 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>):

calcd, 456.1870; found, 456.1881.

## 実施例 76

[0336] [化83]



[0337] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルメチルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノベンゾチアゾール酢酸エチル(63. 3mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルメチルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(11. 2mg)を得た。

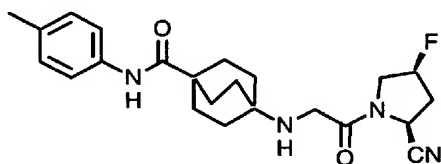
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 492 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 492.2081; found, 492.2104.

実施例 77

[0338] [化84]



[0339] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-メチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及びp-トルイジン(36. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-メ

チルフェニル) アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(14. 2mg)を得た。

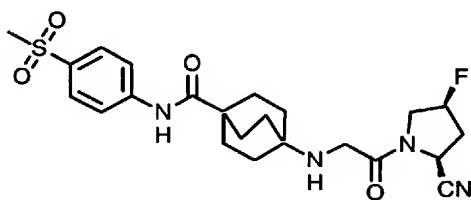
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 413 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 413.2353; found, 413.2378.

## 実施例 78

[0340] [化85]



[0341] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(4-メチルスルホニルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-メチルスルホニルアニリン塩酸塩(71. 0mg)から((2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(4-メチルスルホニルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(13. 8mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 477 (MH<sup>+</sup>).

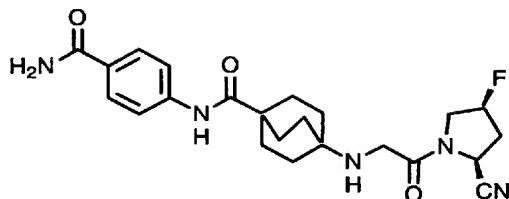
HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 477.1972; found, 477.1984.

## 実施例 79



[0342] [化86]



[0343] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-carbamoylphenyl)amino]carbonylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidine-2-carbonitrileの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-carboxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)amino]acetyl]-4-fluoropiperidine-2-carbonitrile (50.0mg) 及び4-アミノベンズアミド(46.0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-carbamoylphenyl)amino]carbonylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidine-2-carbonitrile (13.2mg)を得た。

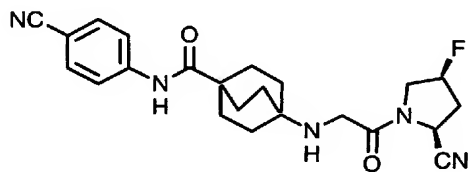
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 442 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 442.2254; found, 442.2268.

### 実施例 80

[0344] [化87]

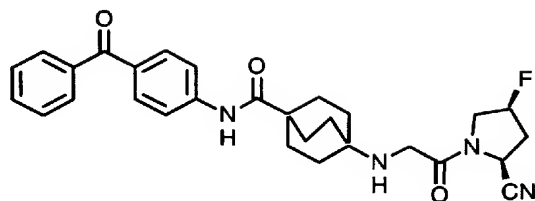


[0345] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-cyanophenyl)amino]carbonylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidine-2-carbonitrileの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-carboxybicyclo[2.2.2]oct-1-yl)amino]acetyl]-4-fluoropiperidine-2-carbonitrile (50.0mg) 及び4-アミノベンズニトリル(40.0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-cyano



[0348] [化89]



[0349] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-ベンゾイルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-アミノベンゾフェノン(67. 0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-ベンゾイルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(11. 5mg)を得た。

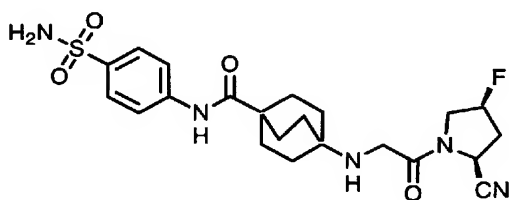
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 503 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 503.2458; found, 503.2439.

実施例 83

[0350] [化90]



[0351] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-アミノスルホニルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)

及びスルファニルアミド(59.0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-アミノスルホニルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(18.2mg)を得た。

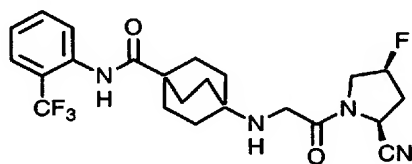
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 478 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 478.1924; found, 478.1940.

## 実施例 84

[0352] [化91]



[0353] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び2-アミノベンゾトリフルオリド(55.0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(28.4mg)を得た。

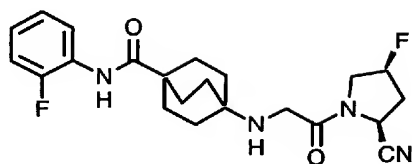
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 467 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 467.2070; found, 467.2083.

## 実施例 85

[0354] [化92]



[0355] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-フルオロアニリン(38. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(15. 2mg)を得た。

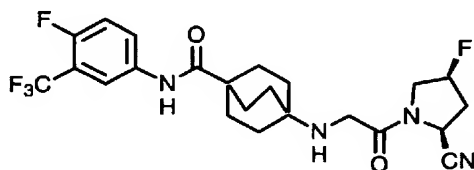
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 417 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 417.2102; found, 417.2151.

実施例 86

[0356] [化93]



[0357] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-フルオロ-3-トリフルオロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び5-アミノ-2-フルオロベンゾトリフルオリド(41. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオ

ロ-1-[[N-[4-[N-(4-フルオロ-3-トリフルオロフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(17. 8mg)を得た。MS

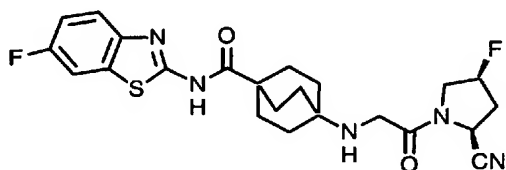
(FAB<sup>+</sup>) m/z: 485 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 485.1976; found, 485.1945.

## 実施例 87

[0358] [化94]



[0359] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト(137mg)及びジクロロメタン(1. 5mL)を混合し、0℃でトリエチルアミン(43. 1 μL)を加え、室温で75分攪拌した。反応混合物に2-アミノ-6-フルオロベンゾトリアゾール(57. 2 mg)を加え、室温で1日攪拌した。反応混合物を水次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、淡黄色固体の(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(49. 7mg)を得た。

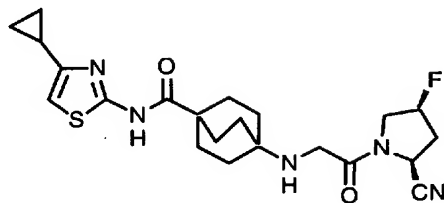
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 474 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 474.1775; found, 474.1793.

## 実施例 88

[0360] [化95]



[0361] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-4-シクロプロピルチアゾール(47. 7mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(43. 1mg)を得た。

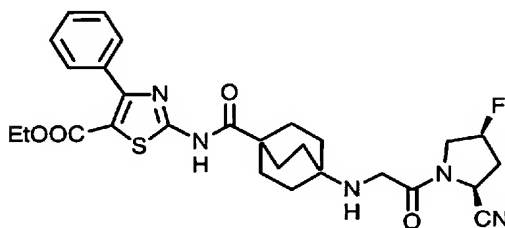
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 446 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 446.2026; found, 446.2017.

## 実施例 89

[0362] [化96]



[0363] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-フェニル-5-エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

ル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-5-フェニルチアゾール-6-カルボン酸エチル(84. 5mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-フェニル-5-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(34. 1mg)を得た。

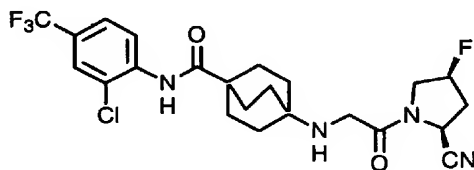
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 554 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 554.2237; found, 554.2235.

実施例 90

[0364] [化97]



[0365] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2-クロロ-4-トリフルオロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(80. 0mg)及び4-アミノ-3-クロロベンゾトリフルオリド(111mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2-クロロ-4-トリフルオロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(15. 3mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 501 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 501.1680; found, 501.1713.





ゾール (28.0mg)、PS-カルボジイミド (240mg) 及びジクロロメタン (4mL) を混合し、室温で15分攪拌した後、4-クロロベンジルアミン (19.0  $\mu$ L) を加え、室温でさらに24時間攪拌した。反応混合物にMP-カーボネート (270mg) を加え、室温で5時間攪拌した後、さらに一夜放置した。反応混合物中の不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 10:1) で精製し、(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロフェニルメチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボニトリル (29.1mg) を得た。

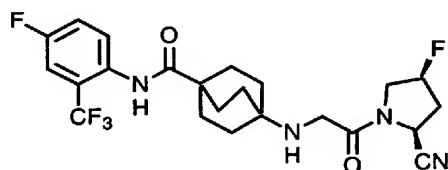
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 447.1963; found, 447.1977.

### 実施例 93

[0370] [化100]



[0371] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-フルオロ-2-トリフルオロフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして (2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0mg) 及び2-アミノ-5-フルオロベンゾトリフルオリド (64.0mg) から (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-フルオロ-2-トリフルオロフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (14.8mg) を得た。MS

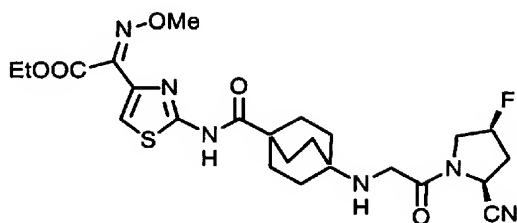
(FAB<sup>+</sup>) m/z: 485 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 485.1976; found, 485.2004.

### 実施例 94

[0372] [化101]



[0373] (2S, 4S)-1-[[[N-(4-[[N-(1-エトキシカルボニル-1-メトキシイミノメチル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビスシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビスシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び2-アミノ- $\alpha$ -メトキシイミノ-4-チアゾール酢酸エチル(78.0mg)から(2S, 4S)-1-[[[N-(4-[[N-(1-エトキシカルボニル-1-メトキシイミノメチル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビスシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(43.4mg)を得た。

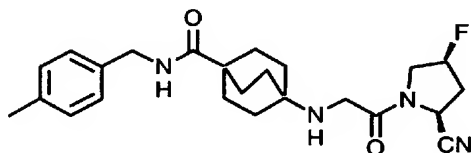
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 535 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>5</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 535.2139; found, 535.2119

### 実施例 95

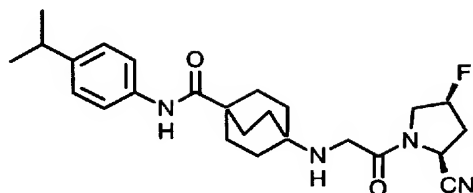
[0374] [化102]



[0375] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[[N-(4-メチルフェニルメチル)アミノ]カルボニルビスシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル



[0378] [化104]



[0379] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(1-メチルエチル)フェニル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-イソプロピルアニリン(46. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(4-(1-メチルエチル)フェニル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(36. 3mg)を得た。

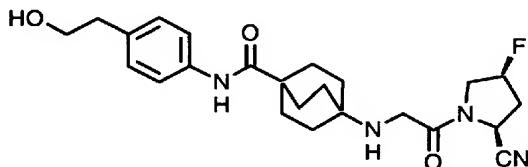
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 441 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 441.2666; found, 441.2687.

### 実施例 98

[0380] [化105]



[0381] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-(4-アミノフェニル)エタノール(47. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(36. 3mg)を得た。

[N-[4-[N-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (35. 6mg)を得た。

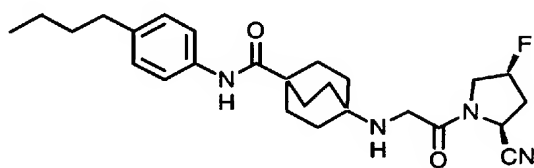
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 443 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 443.2548; found, 443.2452.

### 実施例 99

[0382] [化106]



[0383] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-ブチルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50. 0mg) 及び4-ブチルアニリン (51. 0mg) から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-ブチルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (28. 2mg)を得た。

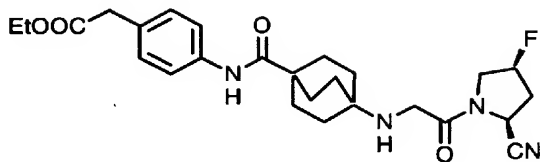
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 455 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 455.2822; found, 455.2859.

### 実施例 100

[0384] [化107]



[0385] (2S, 4S)-1-[[[N-(4-ethoxycarbonylmethylphenyl)amino]carbonyl]bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidine-2-carbonitrileの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び4-アミノフェニル酢酸エチル(61.0mg)から(2S, 4S)-1-[[[N-(4-エトキシカルボニルメチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(33.6mg)を得た。

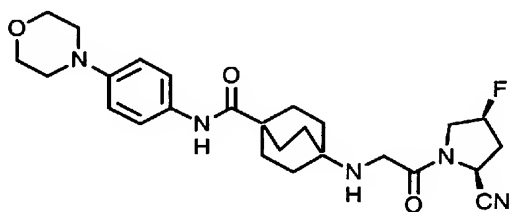
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 485 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 485.2564; found, 485.2576.

### 実施例 101

[0386] [化108]



[0387] (2S, 4S)-4-fluoro-1-[[[N-(4-morpholinylphenyl)amino]carbonyl]bicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]piperidine-2-carbonitrileの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)

及び4-モルホリニルアニリン(61.0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-モルホリニルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(33.0mg)を得た。

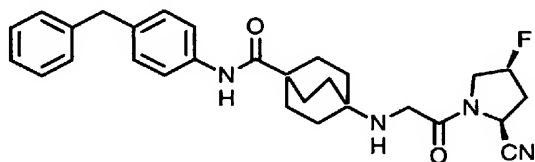
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 484 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 484.2724; found, 484.2726.

## 実施例 102

[0388] [化109]



[0389] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-フェニルメチルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び4-アミノジフェニルメタン(62.0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-フェニルメチルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(31.1mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 489 (MH<sup>+</sup>).

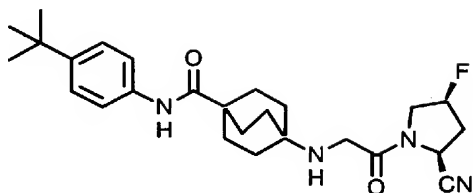
HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 489.2666; found, 489.2638.

## 実施例 103



[0390] [化110]



[0391] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-tert-ブチルアニリン(51. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(21. 1mg)を得た。

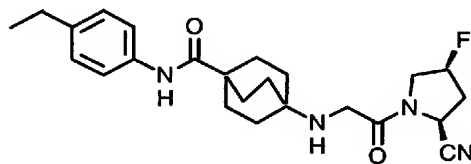
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 455 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 455.2822; found, 455.2821.

#### 実施例 104

[0392] [化111]



[0393] (2S, 4S)-1-[[[N-[4-[N-(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-エチルアニリン(40. 0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フ

フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (24.7 mg) を得た。

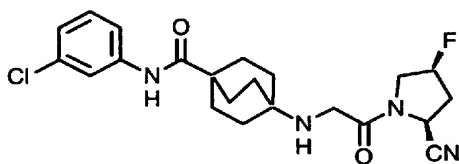
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 427 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 427.2509; found, 427.2469.

### 実施例 105

[0394] [化112]



[0395] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) 及び3-クロロアニリン (36.0  $\mu$ L) から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(3-クロロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (23.3 mg) を得た。

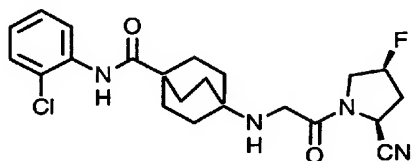
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 433 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 433.1807; found, 433.1778.

### 実施例 106

[0396] [化113]



[0397] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2-クロロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-クロロアニリン(35. 8  $\mu$  L)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2-クロロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(17. 4mg)を得た。

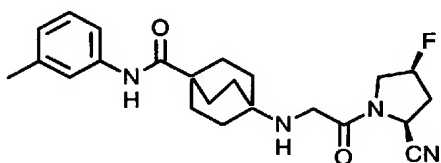
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 433 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 433.1807; found, 433.1846.

### 実施例 107

[0398] [化114]



[0399] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及びm-トルイジン(25. 8  $\mu$  L)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(18. 3mg)を得た。

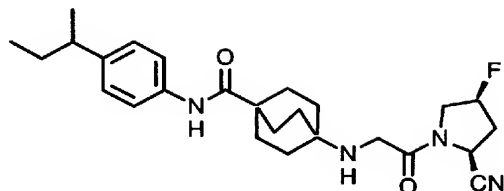
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 413 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 413.2353; found, 413.2367.

### 実施例 108

[0400] [化115]



[0401] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(1-メチルプロピル)フェニル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-sec-ブチルアニリン(51. 5mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(1-メチルプロピル)フェニル]アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(13. 0mg)を得た。

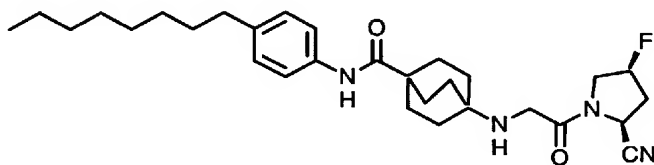
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 455 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 455.2822; found, 455.2829.

### 実施例 109

[0402] [化116]



[0403] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(4-オクチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)

及び4-オクチルアニリン(70.5mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-オクチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(15.8mg)を得た。

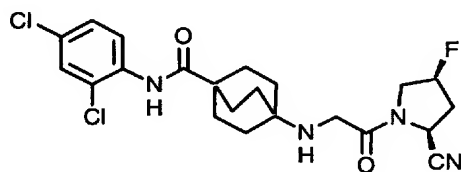
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 511 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 511.3448; found, 511.3455.

### 実施例 110

[0404] [化117]



[0405] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2, 4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び2, 4-ジクロロアニリン(55.1mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2, 4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(25.5mg)を得た。

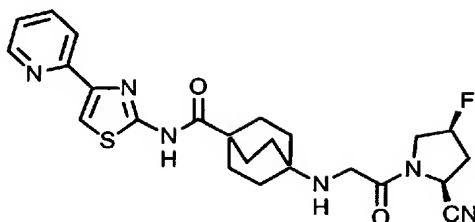
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 467 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 467.1417; found, 467.1441.

### 実施例 111

[0406] [化118]



[0407] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]ビス]クロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビス]クロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び2-アミノ-4-(2-ピリジル)チアゾール(60.3mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]ビス]クロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル(11.6mg)を得た。MS

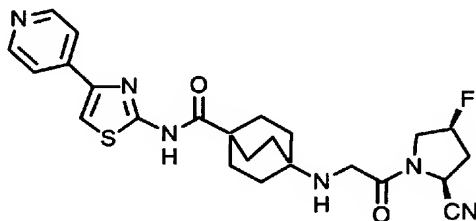
(FAB<sup>+</sup>) m/z: 483 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 483.1978; found, 483.1966.

実施例 112

[0408] [化119]



[0409] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]ビス]クロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-4-(4-ピリジル)チアゾール(60. 3mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(15. 2mg)を得た。MS

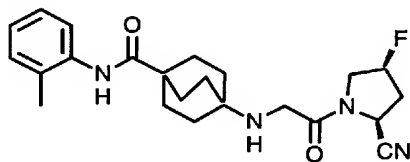
(FAB<sup>+</sup>) m/z: 483 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 483.1978; found, 483.2014.

### 実施例 113

[0410] [化120]



[0411] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及びo-トルイジン(36. 3 μL)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(3-メチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(22. 6mg)を得た。

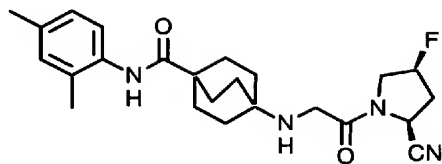
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 413 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>):

calcd, 413.2353; found, 413.2384.

### 実施例 114

[0412] [11121]



[0413] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2, 4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボ  
ニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル  
の合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2, 4-ジメチルアニリン(42. 3  $\mu$  L)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2, 4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(22. 4mg)を得た。

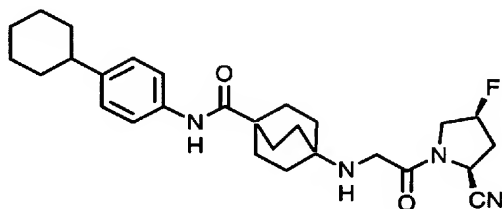
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 427 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 427.2509; found, 427.2490.

### 实施例 115

[0414] [化122]



[0415] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-シクロヘキシルフェニル)アミノ]カルボニルビシク  
ロ[2, 2, 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリ  
ルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50. 0mg)



及び4-シクロヘキシルアニリン(60.0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-シクロヘキシルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(22.3mg)を得た。

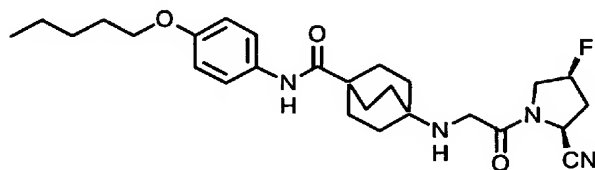
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 481 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 481.2979; found, 481.2932.

### 实施例 116

[0416] [化123]



[0417] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ペンチルオキシフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-ペンチルオキシアニリン(61. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ペンチルオキシフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(37. 6mg)を得た。

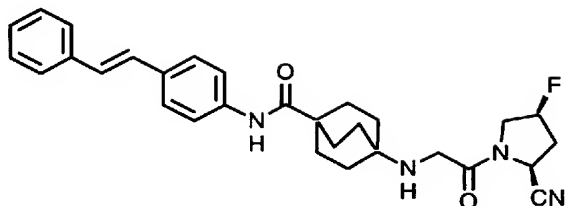
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 485 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 485.2928; found, 485.2905.

### 实施例 117

[0418] [化124]



[0419] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-スチリルフェニル)アミノ]カルボニル  
ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合  
成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-アミノスチルベン(66. 4mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-スチリルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(21. 3mg)を得た。

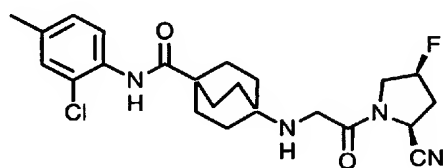
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 501 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 501.2666; found, 501.2637.

#### 実施例 118

[0420] [化125]



[0421] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)アミノ]カルボニルビス  
クロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニ  
トリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)

及び2-クロロ-4-メチルアニリン(41.8  $\mu$ L)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(22.6mg)を得た。

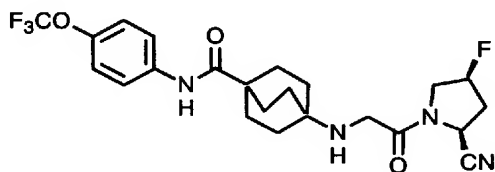
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 447.1963; found, 447.2000.

### 実施例 119

[0422] [化126]



[0423] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.3mg)及び4-トリフルオロメトキシアニリン(60.0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(28.2mg)を得た。

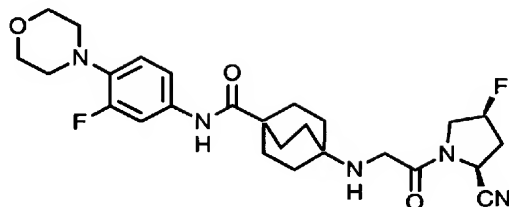
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 483 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 483.2019; found, 483.1989.

### 実施例 120

[0424] [化127]



[0425] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(3-フルオロ-4-モルホリニルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 3mg)及び3-フルオロ-4-モルホリニルアニリン(62. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(3-フルオロ-4-モルホリニルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(28. 6mg)を得た。

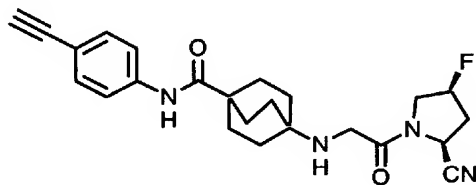
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 502 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 502.2630; found, 502.2647.

### 実施例 121

[0426] [化128]



[0427] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-エチニルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして((2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オ

クトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び4-エチルアニリン(40.0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(10.0mg)を得た。

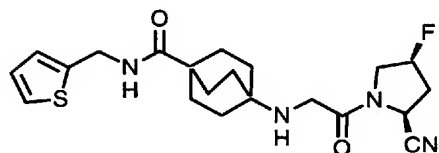
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 423 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 423.2196; found, 423.2204.

## 実施例 122

[0428] [化129]



[0429] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-チエニルメチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例92と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び2-チエニルメチルアミン(38.5mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-チエニルメチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(48.8mg)を得た。

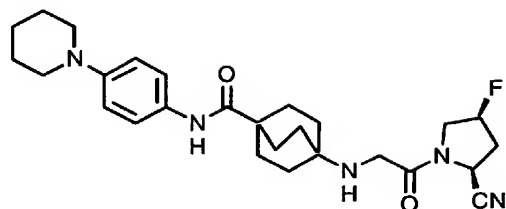
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 419 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>):

calcd, 419.1917; found, 419.1937.

## 実施例 123

[0430] [化130]



[0431] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(ピペリジニルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及びN-(4-アミノフェニル)ピペリジン(61.4mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(ピペリジニルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(14.6mg)を得た。

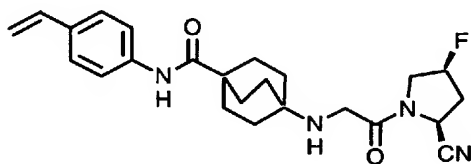
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 482 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 482.2931; found, 482.2913.

実施例 124

[0432] [化131]



[0433] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(ビニルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び4-アミノスチレン(46.0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-(ビニルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル

]ピロリジン-2-カルボニトリル(13.1mg)を得た。

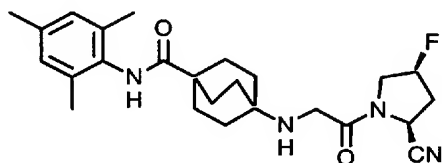
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 425 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 425.2353; found, 425.2314.

## 実施例 125

[0434] [化132]



[0435] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(75.0mg)及び2, 4, 6-トリメチルアニリン(71.6  $\mu$ L)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(29.1mg)を得た。

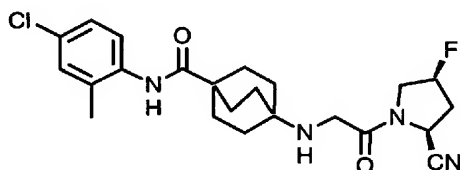
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 441 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 441.2666; found, 441.2659.

## 実施例 126

[0436] [化133]



[0437] (2S, 4S)-1-[[[N-[4-[N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニルビシ

クロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-5-クロトルエン(48. 2mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(16. 8mg)を得た。

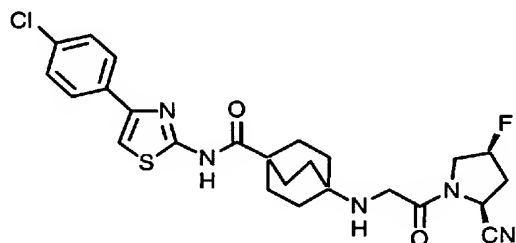
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 447.1963; found, 447.1973.

実施例 127

[0438] [化134]



[0439] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-[4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)チアゾール(71. 7mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(23. 3mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 516 (MH<sup>+</sup>).

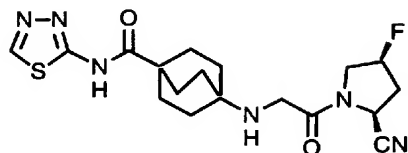
HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>):



calcd, 516.1636; found, 516.1620.

## 実施例 128

[0440] [化135]



[0441] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニル  
ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カル  
ボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール(34. 4mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(20. 9mg)を得た。

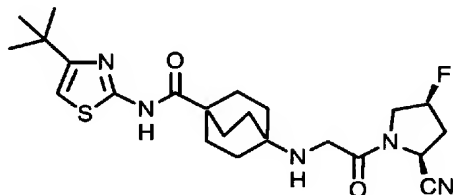
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 407 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 407.1665; found, 407.1620.

## 実施例 129

[0442] [化136]



[0443] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[4-(2, 2-ジメチルエチル)チアゾール  
-2-イル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリ

ジーン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-4-tert-ブチルチアゾール(53. 1mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[4-(2, 2-ジメチルエチル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(35. 9mg)を得た。

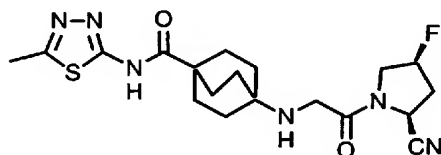
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 462 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 462.2339; found, 462.2286.

## 実施例 130

[0444] [化137]



[0445] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール(39. 2mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(40. 4mg)を得た。

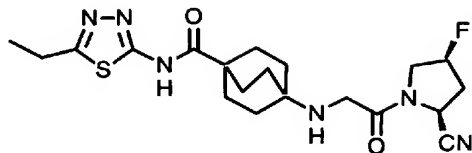
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 421 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 421.1822; found, 421.1862.

## 実施例 131

[0446] [化138]



[0447] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール(43. 9mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(34. 8mg)を得た。

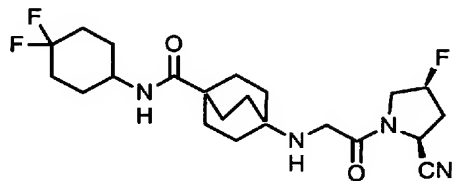
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 435 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 435.1978; found, 435.1990.

## 実施例 132

[0448] [化139]



[0449] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0450] 第一工程

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ビスクロ[

2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(138mg)、4-ベンジルオキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸(72. 0mg)及びN, N-ジメチルホルムアミド(8mL)を混合し、氷水浴上で冷却しながら1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(265mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に4, 4-ジフルオロシクロヘキシルアミン塩酸塩(108mg)、トリエチルアミン(105  $\mu$  L)及びN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水(10mL)を加えた後、酢酸エチル(3 $\times$ 10mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、白色固体の4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(57. 0mg)を得た。

MS (EI) m/z: 420 ( $M^+$ ).

[0451] 第二工程

4-アミノ-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(55. 4mg)をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(20. 0mg)を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物中の触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、白色固体の4-アミノ-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(38. 1 mg)を得た。

MS (EI) m/z: 286 ( $M^+$ ).

[0452] 第三工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボ

ニトリルの合成

4-アミノ-N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(31. 8mg)、炭酸カリウム(16. 4mg)及びN, N-ジメチルホルムアミド(1. 5mL)を混合し、室温で(2S, 4S)-1-ブロモアセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(26. 3mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を滴下し、さらに90分攪拌した。反応混合物を減圧濃

縮し、残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(12. 0mg)を得た。

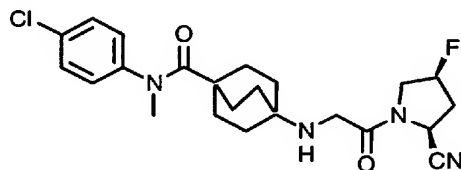
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 441 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 441.2477; found, 441.2475.

## 実施例 133

[0453] [化140]



[0454] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]カルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0455] 第一工程

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸(101 mg)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、トリクロロアセトニトリル(74. 0 μL)次いでトリフェニルホスフィン(196mg)のジクロロメタン(1. 5mL)溶液を加え、室温で2時間攪

拌した。反応混合物にトリエチルアミン(0.18mL)次いで4-クロロ-N-メチルアニリン(98.6 $\mu$ L)を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応混合物をクエン酸水溶液(5mL)中にあけ、酢酸エチル(3 $\times$ 10mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、白色粉末の4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(91.4mg)を得た。

[0456] 第二工程

4-アミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(80.0mg)と4mol/L塩化水素ジオキサン溶液(1.2mL)を混合し、室温で40分攪拌した。析出物を濾取し、水(0.8mL)に懸濁し、氷水浴上で冷却しながら1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.3mL)を加えた後、ジクロロメタン(4 $\times$ 3mL)で抽出した。ジクロロメタン抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して白色固体の4-アミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(39.8mg)を得た。

[0457] 第三工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例132と同様にして4-アミノ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(30.0mg)及び(2S, 4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(24.0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(30.4mg)を得た。

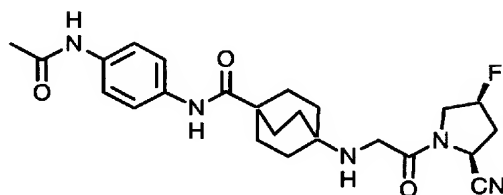
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 447.1963; found, 447.1994.

### 実施例 134

[0458] [化141]



[0459] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-acetamidophenyl)amino]carbonylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl]amino]acetyl]-4-fluoropiperidine-2-carbonitrileの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び4'-アミノアセトアニリド(51.0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-アセトアミドフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(11.9mg)を得た。

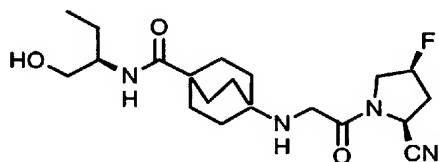
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 456 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 456.2411; found, 456.2403.

### 実施例 135

[0460] [化142]



[0461] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(2R)-1-ヒドロキシ-2-ブチル]アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボ

### ニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び(1R)-2-アミノ-1-ブタノール(30. 1mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(2R)-1-ヒドロキシ-2-ブチル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(11. 3mg)を得た。

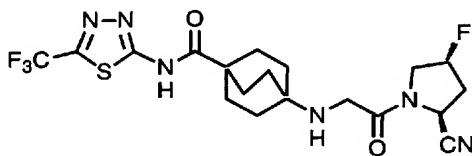
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 395 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 395.2458; found, 395.2420.

### 実施例 136

[0462] [化143]



[0463] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール(57. 5mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(12. 0mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 475 (MH<sup>+</sup>).

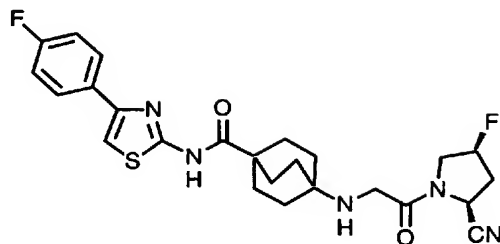
HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>):

calcd, 475.1539; found, 475.1557.

### 実施例 137



[0464] [化144]



[0465] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール(66.1mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(50.6mg)を得た。

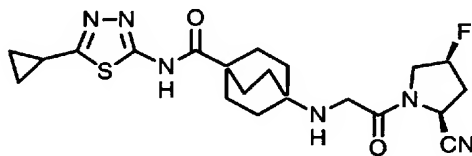
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 500 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 500.1932; found, 500.1978.

### 実施例 138

[0466] [化145]



[0467] (2S, 4S)-1-[[[N-[4-[N-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オク

ト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0mg) 及び2-アミノ-5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアチアゾール (48.0mg) から (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (42.2mg) を得た。

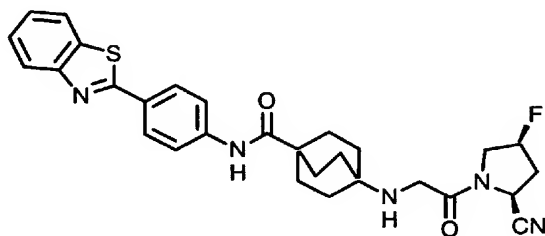
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 447.1978; found, 447.2007.

### 実施例 139

[0468] [化146]



[0469] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして (2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0mg) 及び4-(ベンゾチアゾール-2-イル)アニリン (51.0mg) から (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (10.4 mg) を得た。

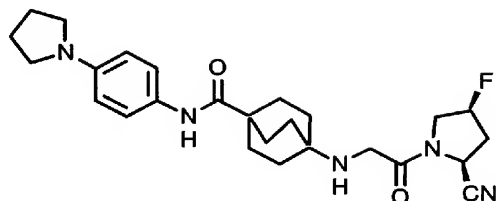
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 532 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 532.2183; found, 532.2158.

### 実施例 140

[0470] [化147]



[0471] (2S, 4S)-1-[[[N-(4-[N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ)カルボニル  
ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カル  
ボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-(ピロリジン-1-イル)アニリン(50. 2mg)から(2S, 4S)-1-[[[N-(4-[N-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(13. 7mg)を得た。

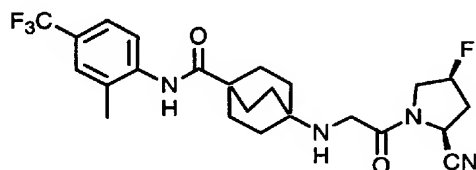
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 468 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 468.2775; found, 468.2738.

実施例 141

[0472] [化148]



[0473] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)  
アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-  
2-カルボニトリルの合成

[0474] 第一工程

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)ピ

シクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例133と同様にして4-tert-ブトキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸(150mg)と2-メチル-4-トリフルオロメチルアニリン(2152  $\mu$  L)から4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(92. 5mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 427 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 427.2209; found, 427.2237.

## [0475] 第二工程

4-アミノ-N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例133と同様にして4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(84. 6mg)から4-アミノ-N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(59. 8mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 327 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O(MH<sup>+</sup>):

calcd, 327.1684; found, 327.1711.

## [0476] 第三工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例132と同様に4-アミノ-N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(59. 8mg)及び(2S, 4S)-1-ブromoアセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(43. 1mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(48. 4mg)を得た。

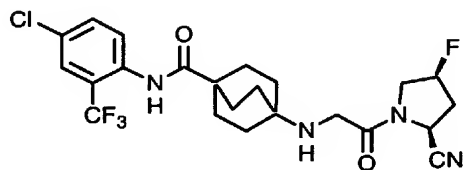
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 481 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 481.2227; found, 481.2247.

実施例 142

[0477] [化149]



[0478] (2S, 4S)-1-[[[N-[4-[N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0479] 第一工程

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2. 2. 2]オクトタン-1-カルボキサミドの合成

実施例133と同様にして4-tert-ブトキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクトタン-1-カルボン酸(150mg)と2-アミノ-5-クロロベンゾトリフルオリド(173 μL)から4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2. 2. 2]オクトタン-1-カルボキサミド(79. 7mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 447 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 447.1662; found, 447.1631.

[0480] 第二工程

4-アミノ-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2. 2. 2]オクトタン-1-カルボキサミドの合成

実施例133と同様にして4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2. 2. 2]オクトタン-1-カルボキサミド(76. 9mg)から4-アミノ-N-(2-メチル-4-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2. 2. 2]オク

タン-1-カルボキサミド (43.0mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 347 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O(MH<sup>+</sup>):

calcd, 347.1138; found, 347.1172.

[0481] 第三工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例132と同様に4-アミノ-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド (38.2mg) 及び (2S, 4S)-1-ブromoアセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (24.2mg) から (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (21.9 mg) を得た。

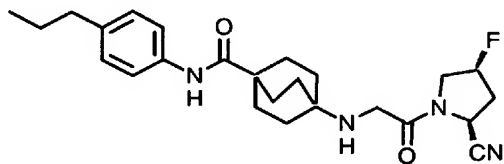
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 501 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 501.1680; found, 501.1662.

実施例 143

[0482] [化150]



[0483] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-プロピルフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして (2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0mg)

及び4-プロピルアニリン(46.0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-プロピルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(19.1mg)を得た。

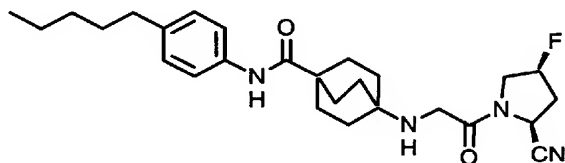
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 441 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 441.2666; found, 441.2672.

#### 実施例 144

[0484] [化151]



[0485] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ペンチルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び4-ペンチルアニリン(55.5mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ペンチルフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(15.7mg)を得た。

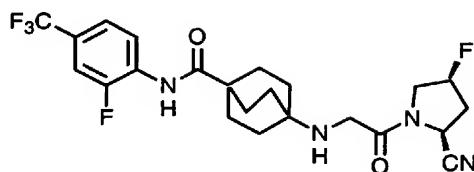
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 469 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 469.2979; found, 49.2977.

#### 実施例 145

[0486] [化152]



[0487] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0488] 第一工程

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例133と同様にして4-tert-ブトキシカルボニルアミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(100mg)と4-アミノ-3-フルオロベンゾトリフルオリド(106  $\mu$ L)から4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(58.6mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 431 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 431.1958; found, 431.1970.

[0489] 第二工程

4-アミノ-N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例133と同様にして4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(55.0mg)から4-アミノ-N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(36.2mg)を得た。

[0490] 第三工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン



2-カルボニトリルの合成

実施例133と同様に4-アミノ-N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(33. 0mg)及び(2S, 4S)-1-ブromoアセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(23. 5mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]カルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(19. 6mg)を得た。

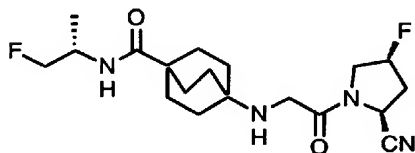
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 485 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 485.1976; found, 485.1983.

## 実施例 146

[0491] [化153]



[0492] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(2S)-1-フルオロ-2-プロピル]アミノ]カルボニル]ビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(100mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(61. 5mg)をジクロロメタン(4mL)に溶解し、氷冷下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(119mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に(2S)-1-フルオロ-2-プロピルアミン塩酸塩(32. 0mg)、トリエチルアミン(56. 0 μL)及びジクロロメタン(2mL)の混合物を加え、室温でさらに8時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタン層を分取した。ジクロロメタン層を飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、白色粉末の(2

S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-(4-[N-[(2S)-1-フルオロ-2-プロピル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(34. 0mg)を得た。

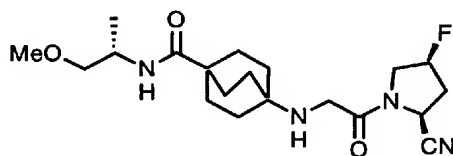
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 383 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 383.2259; found, 383.2227.

#### 実施例 147

[0493] [化154]



[0494] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(2S)-1-メトキシ-2-プロピル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0495] 第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[(2S)-1-メトキシ-2-プロピル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例72と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(40. 0mg)及び(2S)-1-メトキシ-2-プロピルアミン(10. 2mg)から(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[(2S)-1-メトキシ-2-プロピル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(47. 5mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 529 (MH<sup>+</sup>).

[0496] 第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(2S)-1-メトキシ-2-プロピル]アミノ]

カルボニルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[(2S)-1-メトキシ-2-プロピル]アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(34.3mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(2S)-1-メトキシ-2-プロピル]アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(11.2mg)を得た。

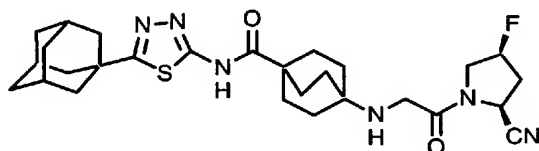
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 395 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 395.2458; found, 395.2426.

実施例 148

[0497] [化155]



[0498] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(5-アダマンチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び5-アダマンチル-2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール(80.0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(5-アダマンチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(56.7mg)を得た。

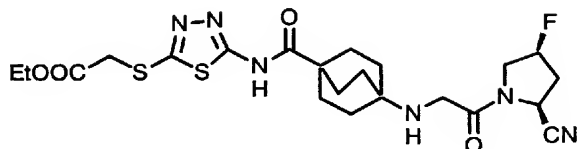
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 541 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>):

calcd, 541.2761; found, 541.2782.

### 実施例 149

[0499] [化156]



[0500] (2S, 4S)-1-[[[N-(4-[[N-(5-エトキシカルボニルメチルチオ-1, 3, 4-チアジ  
アゾール-2-イル) アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチ  
ル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オク  
ト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)  
及び[(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)チオ]酢酸エチル(74. 6mg)か  
ら(2S, 4S)-1-[[[N-(4-[[N-(5-エトキシカルボニルメチルチオ-1, 3, 4-チアジ  
アゾール-2-イル) アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチ  
ル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(16. 4mg)を得た。

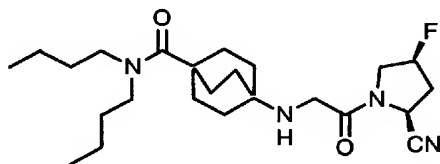
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 525 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 525.1754; found, 525.1771.

### 実施例 150

[0501] [化157]



[0502] (2S, 4S)-1-[[[N-(4-(N, N-ジブチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト  
-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0503] 第一工程

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N, N-ジブチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

ジブチルアミン(94. 4  $\mu$  L)及びトリエチルアミン(77. 9  $\mu$  L)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、食塩-氷浴上で冷却しながら、4-ベンジルオキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボニルクロリド(150mg)のジクロロメタン(2mL)溶液を滴下した後、さらに40分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル(30mL)を加え、水(1. 5mL)、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1. 5mL)、水(1. 5mL)飽和食塩水(1. 5mL)の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、白色固体の4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N, N-ジブチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(171mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 415 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):  
calcd, 415.2961; found, 415.2987.

[0504] 第二工程

4-アミノ-N, N-ジブチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例132と同様にして4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N, N-ジブチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(159mg)から4-アミノ-N, N-ジブチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(107mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 281 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):  
calcd, 281.2593; found, 281.2624.

[0505] 第三工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N, N-ジブチルアミノ)カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして4-アミノ-N, N-ジブチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(58. 5mg)及び(2S, 4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(49. 0mg)から(2S, 4S)-1-ブromoアセチル-1-[[N-[4-(N, N-ジブチルアミノ)

カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(18. 9mg)を得た。

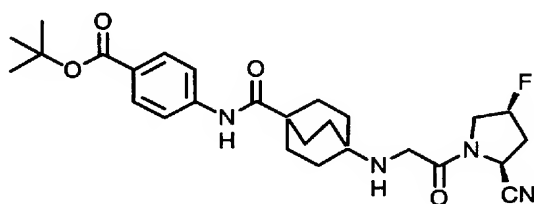
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 435 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 435.3135; found, 435.3156.

### 実施例 151

[0506] [化158]



[0507] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(1, 1-ジメチルエチルオキシカルボニル)フェニル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(120mg)及び4-アミノ安息香酸1, 1-ジメチルエチル(158mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(1, 1-ジメチルエチルオキシカルボニル)フェニル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(20. 1mg)を得た。

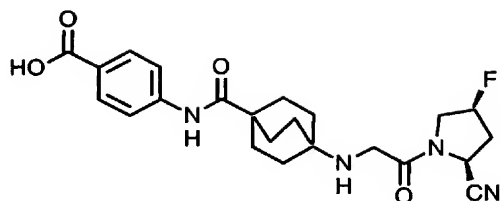
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 499 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 499.2721; found, 499.2721.

### 実施例 152

[0508] [化159]



[0509] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(4-カルボキシフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩の合成

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[4-(1, 1-ジメチルエチルオキシカルボニル)フェニル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (23. 0mg) をジクロロメタン (0. 2mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0. 2mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-(4-カルボキシフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩 (24. 5mg) を得た。

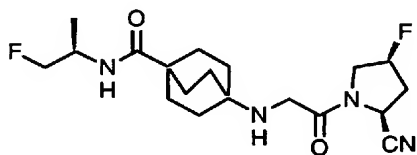
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 443 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 443.2095; found, 443.2077.

### 実施例 153

[0510] [化160]



[0511] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-[4-[N-[(2R)-1-フルオロ-2-プロピル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例146と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オ

クトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(100mg)及び(2R)-1-フルオロ-2-プロピルアミン塩酸塩(32.0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-(4-[N-[(2R)-1-フルオロ-2-プロピル]アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(41.9mg)を得た。MS

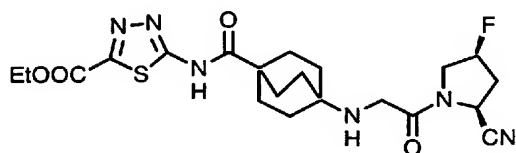
(FAB<sup>+</sup>) m/z: 383 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 383.2259; found, 383.2229.

#### 実施例 154

[0512] [化161]



[0513] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(5-エトキシカルボニル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び(5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル(58.9mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(5-エトキシカルボニル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31.9mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 479 (MH<sup>+</sup>).

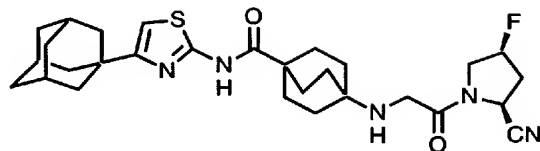
HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 479.1877; found, 479.1916.

#### 実施例 155



[0514] [化162]



[0515] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-アダマンチルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-アダマンチル-2-アミノチアゾール(79. 7mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-アダマンチルチアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(29. 5mg)を得た。

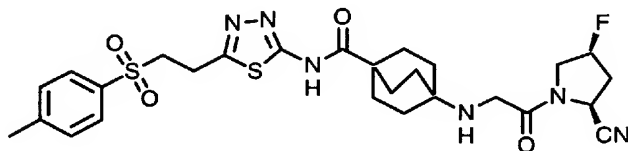
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 540 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 540.2809; found, 540.2816.

### 実施例 156

[0516] [化163]



[0517] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[5-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)エチル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-5-[4-メチルフェニルスルホニル)エチル]-1, 3, 4-チアジアゾール

(96. 4mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[5-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)エチル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(30. 6mg)を得た。

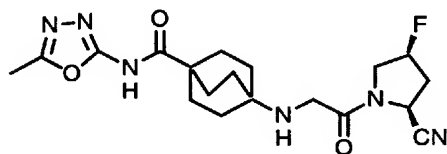
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 589 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 589.2067; found, 589.2081.

### 実施例 157

[0518] [化164]



[0519] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-アミノ-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール(33. 7mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(14. 5mg)を得た。

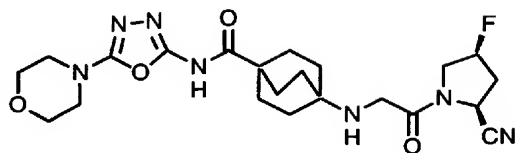
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 405 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 405.2050; found, 405.2075.

### 実施例 158

[0520] [化165]



[0521] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-(2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)モルホリン(57. 9mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(10. 1mg)を得た。

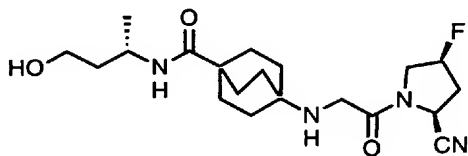
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 476 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 476.2422; found, 476.2456.

実施例 159

[0522] [化166]



[0523] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-ヒドロキシ-2-ブチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例146と同様にして((2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(100mg)

及び(2S)-3-アミノブタノール塩酸塩(39.0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-[N-[(2S)-4-ヒドロキシ-2-ブチル]アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(20.8mg)を得た。

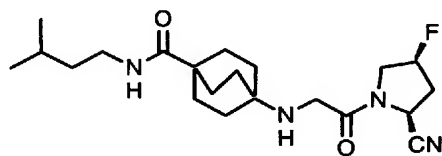
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 395 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 395.2458; found, 395.2462.

## 実施例 160

[0524] [化167]



[0525] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(3-メチルブチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及びイソアミルアミン(39.5 μL)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(3-メチルブチル)アミノ]カルボニルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(22.3mg)を得た。

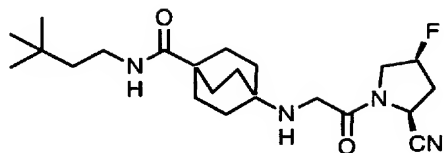
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 393 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 393.2666; found, 393.2679.

## 実施例 161

[0526] [化168]



[0527] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び3, 3-ジメチルブチルアミン(45. 8  $\mu$  L)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(24. 6mg)を得た。

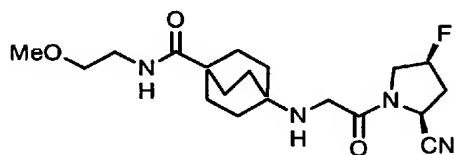
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 407 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 407.2822; found, 407.2779.

実施例 162

[0528] [化169]



[0529] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(2-メトキシエチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び2-メトキシエチルアミン(29. 6  $\mu$  L)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[[N-(4-[N-(2-メトキシエチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]

アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (31. 2mg) を得た。

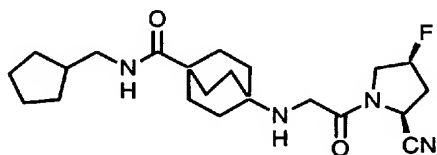
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 381 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 381.2302; found, 381.2306.

### 実施例 163

[0530] [化170]



[0531] (2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-シクロペンチルメチルアミノ)カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (70. 0mg) 及びシクロペンチルメチルアミン塩酸塩 (72. 2mg) から(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-シクロペンチルメチルアミノ)カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (19. 4mg) を得た。

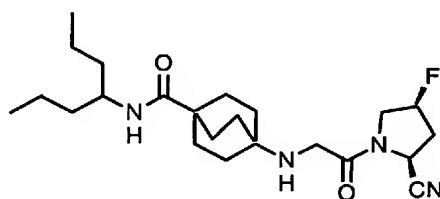
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 405 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 405.2666; found, 405.2698.

### 実施例 164

[0532] [化171]



[0533] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ヘプチル)アミノ]カルボニル]ビシクロ

[2, 2, 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2, 2, 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び4-ヘプチルアミン(50.9  $\mu$ L)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(4-ヘプチル)アミノ]カルボニルビシクロ[2, 2, 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(36.4mg)を得た。

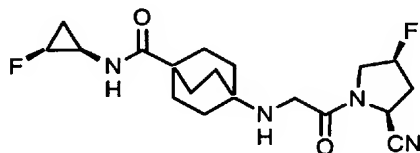
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 421 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 421.2979; found, 421.2968.

実施例 165

[0534] [化172]



[0535] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]アミノ]カルボニルビシクロ[2, 2, 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0536] 第一工程

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]ビシクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例150と同様にして、4-ベンジルオキシカルボニルビシクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボニルクロリド(200mg)および(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミンp-トルエンスルホン酸塩(184mg)から4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]ビシクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボキサミド(189mg)を得た。

[0537] 第二工程

4-アミノ-N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]ビシクロ[2, 2, 2]オクタ

ン-1-カルボキサミドの合成

実施例132と同様にして4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(189mg)から4-アミノ-N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(59. 1mg)を得た。

## [0538] 第三工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして4-アミノ-N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(47. 5mg)及び(2S, 4S)-1-ブromoアセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(49. 3mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(34. 6mg)を得た。

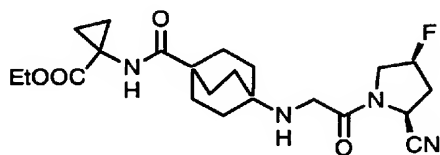
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 381 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 381.2102; found, 381.2128.

## 実施例 166

## [0539] [化173]



[0540] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

## [0541] 第一工程



4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例150と同様にして、4-ベンジルオキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボニルクロリド(200mg)および1-アミノ-1-シクロプロピルカルボン酸エチル塩酸塩(123mg)から4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[(1R, 2S)-1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル]ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(217mg)を得た。

[0542] 第二工程

4-アミノ-N-(1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例132と同様にして4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[(1R, 2S)-1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル]ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(205mg)から4-アミノ-N-(1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(124mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 281 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 281.1865; found, 281.1856.

[0543] 第三工程

(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして、4-アミノ-N-(1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(62. 6mg)及び(2S, 4S)-1-ブromoアセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(52. 5mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(1-エトキシカルボニル-1-シクロプロピル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(20. 2mg)を得た。

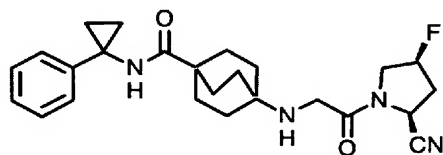
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 435 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 435.2408; found, 435.2408.

## 実施例 167

[0544] [化174]



[0545] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0546] 第一工程

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例150と同様にして、4-ベンジルオキシカルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボニルクロリド(480mg)および1-フェニル-1-シクロプロピルアミン(99. 3 mg)から4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(255mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 419 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 419.2335; found, 419.2345.

[0547] 第二工程

4-アミノ-N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

実施例132と同様にして4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(255mg)から4-アミノ-N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(118mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 285 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O (MH<sup>+</sup>):

calcd, 285.1967; found, 285.1982.

[0548] 第三工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例87と同様にして、4-アミノ-N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(50.0mg)及び(2S, 4S)-1-ブromoアセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(41.9mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(1-フェニル-1-シクロプロピル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(38.1mg)を得た。

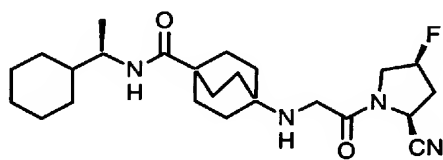
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 439 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O (MH<sup>+</sup>):

calcd, 439.2509; found, 439.2512.

実施例 168

[0549] [化175]



[0550] (2S, 4S)-1-[[N-(4-[[N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-[4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)及び(1R)-1-シクロヘキシルエチルアミン(49.7 μL)から(2S, 4S)-1-[[N-(4-[[N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト

−1−イル)アミノ]アセチル]−4−フルオロピロリジン−2−カルボニトリル(29.9mg)を得た。

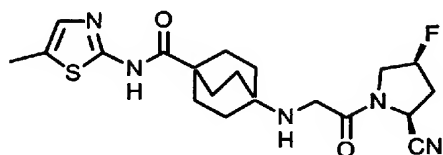
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 433 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 433.2979; found, 433.2996.

## 実施例 169

[0551] [化176]



[0552] (2S, 4S)−4−フルオロ−1−[[N−[4−[N−(3−メチルチアゾール−2−イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト−1−イル]アミノ]アセチル]ピロリジン−2−カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)−1−[[N−[4−カルボキシビスクロ[2. 2. 2]オクト−1−イル]アミノ]アセチル]−4−フルオロピロリジン−2−カルボニトリル(50.0mg)及び2−アミノ−5−メチルチアゾール(38.8mg)から(2S, 4S)−4−フルオロ−1−[[N−[4−[N−(3−メチルチアゾール−2−イル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト−1−イル]アミノ]アセチル]ピロリジン−2−カルボニトリル(9.5mg)を得た。

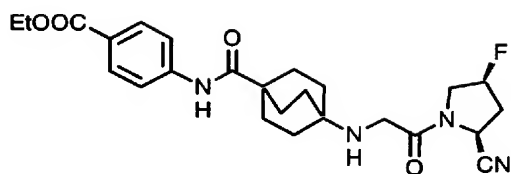
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 420 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>):

calcd, 420.1870; found, 420.1874.

## 実施例 170

[0553] [化177]



[0554] (2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50. 0mg)及び4-アミノ安息香酸エチル(56. 0mg)から(2S, 4S)-1-[[N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(24. 9mg)を得た。

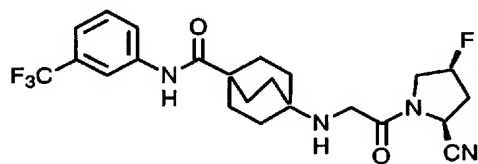
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 471 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 471.2408; found, 471.2412.

#### 実施例 171

[0555] [化178]



[0556] (2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[N-(3-トリフルオロフェニル)アミノ]カルボニル]ビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例63と同様にして(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(80. 0mg)及び3-アミノベンゾトリフルオリド(92. 0mg)から(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[

4-[N-(3-トリフルオロフェニル)アミノ]カルボニルビスクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル  
]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (23. 2mg)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 467 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

(MH<sup>+</sup>): calcd, 467.2070; found, 467.2087.

[0557] <試験例1>[ジペプチジルペプチダーゼ IV活性阻害試験]

基質であるH-Gly-Pro-AMC (7-アミノ-4-メチルクマリン)・HBrが血漿ジペ  
プチジルペプチダーゼ IVにより分解されて遊離するAMC濃度を蛍光強度により測  
定した。

方法

平底96穴プレートを用いて、生理食塩水で8倍希釈した血漿20 μ Lに化合物を溶  
解させた緩衝液(25mmol/L ヘース、140 mmol/ L 塩化ナトリウム、1%  
ウシ血清アルブミン、80mmol/ L 塩化マグネシウム・6水和物、pH7. 4) 20 μ Lを  
添加し室温で5分間放置した後、0. 1mmol/LのH-Gly-Pro-AMC・HBr溶液10  
μ Lを添加して反応を開始した。遮光下室温で20分間放置した後、25%酢酸溶液2  
0 μ Lを添加して反応を停止させた。遊離したAMC濃度を、蛍光プレートリーダーを  
用いて355nmで励起させた時の460nmの蛍光強度を測定した。得られた結果から  
50%阻害濃度(IC50値)をプリズム3. 02

(グラフパッド ソフトウェア)を用いて算出した。結果を表1に記載した。

[0558] [表1]

表1：インヒトリジペプチジルペプチターゼIV阻害活性

試験化合物	I C 5 0 (nmol/L)
実施例 1	0 . 8 9
実施例 8	0 . 8 3
実施例 1 6	0 . 0 8 2
実施例 5 2	0 . 0 5 7
化合物 A	3 . 3

[0559] 化合物A: (2S)-1-[[ (3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル]-2-シアノ  
ピロリジン (LAF-237)

[0560] <試験例2>[経口投与におけるマウスのジペプチジルペプチダーゼ IV活性阻害試

験]

0.3% カルボキシメチルセルロースナトリウム塩を用いて化合物を0.1 mg/mLの濃度で懸濁し、8週齢の雄性ICRマウス(日本チャールスリバー)に10mL/kgで経口投与した。投与前および投与後30分にEDTA・2K処理毛細管を用いて尾静脈から採血を行い、採取した各血液を6000回転で2分間遠心分離して血漿を得た。試験例1と同様の方法を用いて、酵素活性を測定した。投与前の酵素活性値からの減少率を阻害率として算出した[阻害率=(投与前値-投与後値)÷投与前値×100]。結果を表2に記載した。

[0561] [表2]

表2：経口投与におけるマウスの血漿中ペプチジルペプチターゼIV活性阻害率

試験化合物	阻害率 (%)
実施例 1	7.1
実施例 9	8.7
実施例 15	6.6
実施例 30	7.7
実施例 52	7.0
化合物 A	8.1

[0562] 化合物A: (2S)-1-[[ (3-ヒドロキシ-1-アダマンチル) アミノ] アセチル]-2-シアノピロリジン (LAF-237)

[0563] <試験例3>[経口投与におけるマウス耐糖能試験]

実施例58の本発明化合物(以下化合物1)を0.3%カルボキシメチルセルロースナトリウム塩(CMC-Na, シグマ)で懸濁した。7週齢の雄性ICRマウス(日本チャールスリバー)を1週間予備飼育した。この時、標準食(CE-2, 日本クレア) および水は自由摂取させた。8週齢のICRマウスを16時間絶食し、0.3%CMC-Na (10 mL/kg) または化合物1(10 mg/kg, 10 mL/kg) を経口投与した後、直ちにグルコース溶液を5 g/kgの用量で経口投与した。採血はEDTA-2K処理毛細管を用いて、グルコース溶液投与前および投与15, 30, 60および120分後に尾静脈から行った。血漿グルコース値の測定にはグルコースBテストワコー(和光純薬工業)を用いた。結果は平均値 ± 標準誤差で示した。統計解析はt検定を用いて、有意水準は5%未満とした。結果を図1に記した。

[0564] <試験例4>[薬剤性白血球減少症に対する薬効評価試験]

本発明化合物の薬剤性白血球減少症に対する薬効評価実験をOkabeらの方法(薬理と治療、19巻、6号、55頁、1991年)に準じて行った。

- [0565] 8週齢の雄性ICR系マウス(日本チャールスリバー)を用いて、Day0にシクロホスファミド(200mg/kg)を単回腹腔内投与した。翌日から対照群には生理食塩水を投与し、薬物投与群には本発明化合物(1〜200mg/kg)を1日1〜2回、5日間経口投与した。試験開始から2,4,6,および8日後にそれぞれ採血を行い、白血球数を経時的に測定し、シクロホスファミド投与前の白血球数をコントロールとすることによって、本発明化合物の薬剤性白血球減少症に対する薬効を評価した。コントロールと比較して、本発明化合物は白血球の減少を有意に抑制した。

- [0566] <試験例5>[血中G-CSF濃度の増加作用試験]

7週齢の雄性ICR系マウス(日本チャールスリバー)を用いて、対照群には生理食塩水を投与し、薬物投与群には本発明化合物(1〜200mg/kg)を1日1〜2回、5日間経口投与した。投与終了翌日に麻酔下で採血し、マウスG-CSF ELISA測定キット(R&D SYSTEM社)を用いて血漿中のG-CSF濃度を測定した。コントロールと比較して、本発明化合物は血漿中のG-CSF濃度を有意に増加させた。

#### 産業上の利用可能性

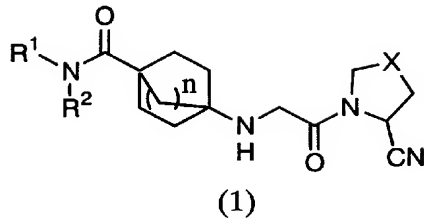
- [0567] 本願化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩である。本願化合物を有効成分として含有する医薬組成物は、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤として有用である。



## 請求の範囲

## [1] 一般式(1)

[化1]

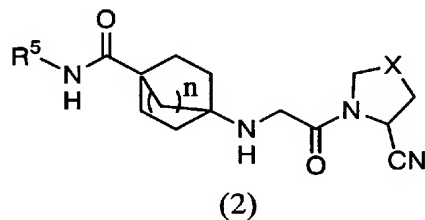


[式中、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_3-C_6$ のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、または $NR^3R^4$ (式中 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_3-C_6$ のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいは $R^3$ と $R^4$ は互いに結合して環を形成していてもよい)、あるいは $R^1$ と $R^2$ は互いに結合して環を形成していてもよい、を示し、  
Xは、 $CH_2$ 、 $CHF$ 、 $CF_2$ 、 $CHOH$ 、SまたはOを示し、  
nは1、2または3を示す。]

で表されるビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

## [2] 一般式(2)

[化2]



[式中、 $R^5$ は、置換されていてもよい $C_1-C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_3$

—C<sub>6</sub> のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(式中R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>のアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は互いに結合して環を形成していてもよい)、を示し、

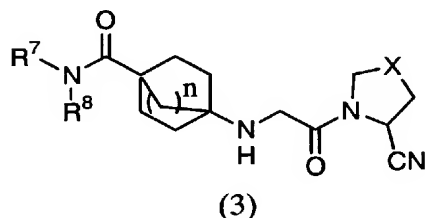
Xは、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、CHOH、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示す。]

で表される請求項1記載のビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

[3] 一般式(3)

[化3]

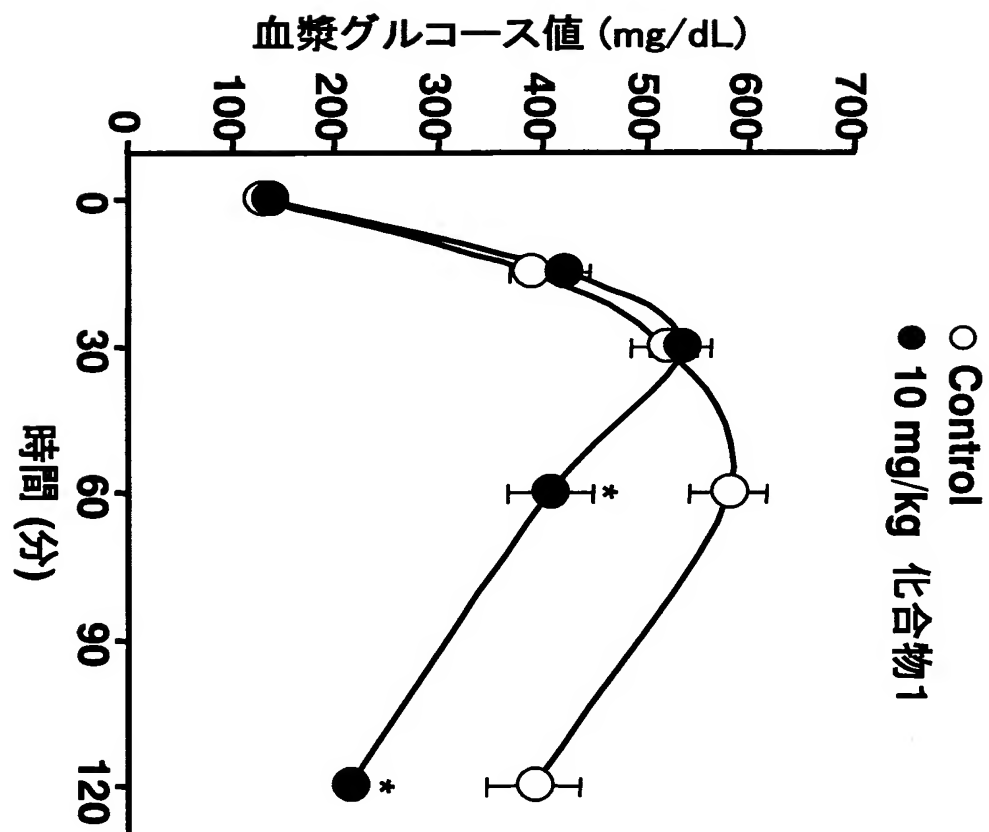


[式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は同一または異なって、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>のアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(式中R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>のアルキル基、置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は互いに結合して環を形成していてもよい)、あるいはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>



- [6] 請求項1記載のビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とするDPP-IV阻害剤。
- [7] 請求項1記載のビスクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分とすることを特徴とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。
- [8] DPP-IVが関与する疾患が糖尿病及びその合併症である請求項7記載の治療剤。

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002389

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, 403/12, 401/12, 417/12, 401/14, 405/12, 417/14,  
409/12, 413/12, A61K31/4192, 31/427, 31/4439, 31/55, 31/428,  
31/433, 31/4245, 31/4025, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P3/10,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, 403/12, 401/12, 417/12, 401/14, 405/12, 417/14,  
409/12, 413/12, A61K31/4192, 31/427, 31/4439, 31/55, 31/428,  
31/433, 31/4245, 31/4025, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P3/10,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN),  
BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/193390 A1 (NOVARTIS A.-G.), 19 December, 2002 (19.12.02), Page 14, Par. No. [0187]; page 15 & WO 2001/096295 A2 & CA 2411778 A & EP 1296974 A2 & JP 2004-503531 A & US 6432969 B1	1-8
Y	JP 2003-520849 A (Novo Nordisk A/S), 08 July, 2003 (08.07.03), Pages 32, 59 & WO 2001/055105 A1 & US 2001/031780 A1 & WO 2001/062266 A2 & JP 2003-523396 A & US 2001/025023 A1 & US 2002/103384 A1	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March, 2005 (11.03.05)

Date of mailing of the international search report

29 March, 2005 (29.03.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002389

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-356472 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 13 December, 2002 (13.12.02), Pages 48 to 62, 64 to 68, 70, 72 to 73, 87 to 103, 10 & JP 2002-356471 A & WO 2002/030891 A & AU 2001094197 A & CA 2424600 A & BR 2001014436 A & EP 1325910 A1 & NO 2003001490 A & US 2004/063935 A1 & US 6849622 B2 & JP 2004-035574 A & US 2004/229926 A1	1-8
Y	JP 2004-503531 A (Novartis AG.), 05 February, 2004 (05.02.04), Page 35, J, K; page 17 & WO 2001/096295 A2 & CA 2411778 A & EP 1296974 A2 & US 6432969 B1 & US 2002/193390 A1	1-8
Y	JP 2004-002367 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 08 January, 2004 (08.01.04), Pages 18 to 20, 36 to 45 (Family: none)	1-8
Y	JP 2004-002368 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 08 January, 2004 (08.01.04), Pages 56, 77, 39 to 47 (Family: none)	1-8
Y	WO 2004/009544 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 January, 2004 (29.01.04), Page 29, Nos. 23, 28; page 30, Nos. 30, 32, 38; pages 11 to 12	1-8
Y	WO 2003/106456 A2 (SANOFI-SYNTHELABO), 24 December, 2003 (24.12.03), Page 34, No. 39 & WO 2003/106456 A3	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002389

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 7/00, 7/10, 9/12, 13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/28, 29/00,  
31/04, 31/18, 35/04, 37/06, 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 7/00, 7/10, 9/12, 13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/28, 29/00,  
31/04, 31/18, 35/04, 37/06, 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/16, 403/12, 401/12, 417/12, 401/14, 405/12, 417/14, 409/12, 413/12, A61K31/4192, 31/427, 31/4439, 31/55, 31/428, 31/433, 31/4245, 31/4025, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P3/10, 7/00, 7/10, 9/12, 13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/28, 29/00, 31/04, 31/18, 35/04, 37/06, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/16, 403/12, 401/12, 417/12, 401/14, 405/12, 417/14, 409/12, 413/12, A61K31/4192, 31/427, 31/4439, 31/55, 31/428, 31/433, 31/4245, 31/4025, 31/454, 31/496, 31/5377, A61P3/10, 7/00, 7/10, 9/12, 13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/28, 29/00, 31/04, 31/18, 35/04, 37/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	US 2002/193390 A1 (NOVARTIS A.-G.) 2002. 12. 19 第 1 4 頁 【0187】 欄、 第 1 5 頁 & WO 2001/096295 A2 & CA 2411778 A & EP 1296974 A2 & JP 2 004-503531 A & US 6432969 B1	1-8
Y	JP 2003-520849 A (ノボ ノルディスク アクティヴェルスカプ) 2003. 07. 08 第 3 2 頁、 第 5 9 頁 & WO 2001/055105 A1 & US 2001/031780 A1 & WO 2001/062266 A2 & JP 2003-523396 A & US 2001/025023 A1 & US 2002/103384 A1	1-8
Y	JP 2002-356472 A (田辺製薬株式会社) 2002. 12. 13 第 4 8 - 6 2 頁、第 6 4 - 6 8 頁、第 7 0 頁、第 7 2 - 7 3 頁、第 8 7 - 1 0 3 頁、第 1 0 頁	1-8

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 03. 2005

国際調査報告の発送日

29.03.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P

9 8 3 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& JP 2002-356471 A & WO 2002/030891 A1 & AU 2001094197 A & CA 242 4600 A & BR 2001014436 A & EP 1325910 A1 & NO 2003001490 A & US 20 04/063935 A1 & US 6849622 B2 & JP 2004-035574 A & US 2004/229926 A 1	
Y	JP 2004-503531 A (ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト) 2004.02.05 第35頁J,K、第17頁 & WO 2001/096295 A2 & CA 2411778 A & EP 1296974 A2 & US 6 432969 B1 & US 2002/193390 A1	1-8
Y	JP 2004-002367 A (田辺製薬株式会社) 2004.01.08 (ファミリーなし) 第18 - 20頁、第36 - 45頁	1-8
Y	JP 2004-002368 A (田辺製薬株式会社) 2004.01.08 (ファミリーなし) 第5 6、77頁、第39 - 47頁	1-8
Y	WO 2004/009544 A1 (山之内製薬株式会社) 2004.01.29 (ファミリーなし) 第2 9頁No.23,28、第30頁No.30,32,38、第11 - 12頁	1-8
Y	WO 2003/106456 A2 (SANOFI-SYNTHELABO) 2003.12.24 第34頁No.39 & W O 2003/106456 A3	1-8